Studie über die enzyminduzierende Wirkung von Flurazepam und Lormetazepam unter vierzehntägiger oraler Applikation. Überprüfung von Toleranzeffekten anhand von EEG Aufzeichnungen

Rüdiger Büchele

Diss. München
1984

UNIV. OF MICH.
LIBRARY

Aus der Anaesthesieabteilung

(Vorstand Prof. Dr. med. A. Doenicke)

der Chirurgischen und Poliklinik Innenstadt der Universität

Munchen (Direktor Prof. Dr. med. N. Schweiberer)

Studie uber die enzyminduzierende Wirkung von Flurazepam und Lormetazepam unter vierzehntägiger oraler Applikation. Überprufung von Toleranzeffekten anhand von EEG Aufzeichnungen.

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwurde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rüdiger Büchele

aus Rosenheim

München 1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. A. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. L. Schweiberer
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 03. 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Zielsetzung	4
3.	Methodik	5
	1. Pharmaka	5
	2. Anzahl der Probanden	7
	3. Ein- bzw. Ausschlußkriterien	7
	4. Experimentelles Design	7
	5. Präparate Dosierung	8
	6. Meßparameter	8
4.	Ethik und Sicherheit	9
5.	Versuchsablauf	10
6.	Statistik	11
7.	Instrumenteller Bedarf	13
8.	Versuchsablauf Tabelle	14
9.	Ergebnisse	16
	a. Antipyrin-Halbwertszeit	16
	b. Cholinesterase	25
	c. STAIG - G - X1	29
	d. Befindlichkeitsskala Bf-S	32
	e. Visuelle Analogskala	34
	f. Zahlensymboltest	37
	g. d-2 Test	40
	h. EEG	44
10.	Diskussion	57
11.	Zusammenfassung	65
12.	Literaturverzeichnis	66
13.	Anhang mit Wertetabellen	70

1. Einleitung

Bei der heutzutage weltweiten Anwendung von Tranquillizern der Benzodiazepinreihe sind diese Präparate und deren Neu- und Weiterentwicklung von besonderem Interesse für die Medizin.

Sie haben ihren Einzug nicht nur bei den im engeren Sinne psychiatrisch Erkrankten gefunden, sondern dienen insbesonders auch dem "normalen, stressgeplagten" Menschen im Alltag, dessen Reaktion auf belastende Umwelteinflusse oft somatisiert zum Ausdruck kommt.

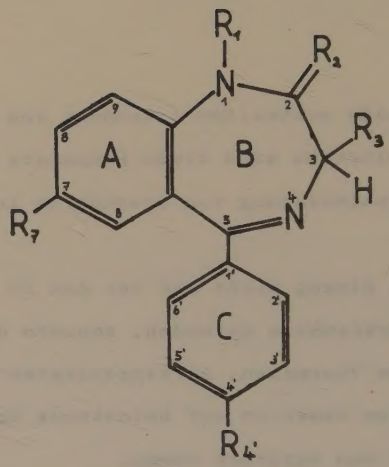
Allen Benzodiazepinen ist eine Gruppe von primären Wirkungen gemeinsam, deren einzelne Ausprägung bei den verschiedenen Präparaten unterschiedlich stark ist.

Diese Wirkungen sind:

1. Anxiolyse
2. Sedation und hypnotischer Effekt
3. Antikonvulsive Eigenschaften
4. Muskelrelaxierung

Die gute Verträglichkeit der Benzodiazepinderivate in therapeutischer Dosierung ist bekannt. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber, die Ausscheidung nach Glucuronierung uber den Harn. Glucuronisierte Metaboliten bzw. Benzodiazepine besitzen keinerlei pharmakologische Aktivität und äußerst geringe Toxizität. (15,21,28,29,31)

Die Grundstruktur der Benzodiazepine besitzt folgendes Gerüst:



Der Abbau erfolgt über die oxidative Abspaltung des Alkylsubstituenten in Stellung 1 und die Hydroxilierung in Stellung 3. Die 3-Hydroxydesalkylverbindung wird glykosidisch an Glucuronsäure gebunden und renal ausgeschieden. 1-Desalkyl- und 3-Hydroxyverbindungen erfullen noch die Strukturerfordernisse für Aktivität.
Bei den Nitrobenzodiazepinen wird die Nitrogruppe an C 7 zum Hauptangriffspunkt der Biotranformation.
Bei der Gruppe der 3-Hydroxyverbindungen kann die Elimination durch die gegenuber der Demethylierung rasch verlaufenden Glucuronierung sofort erfolgen, so daß aktive Metaboliten in dieser Gruppe keine Rolle spielen. (11,17,19,20,39)
Das Prüfpräparat Lormetazepam ist ein Benzodiazepinabkömmling mit einer 3-Hydroxylgruppe. Es wird zur Prämedikation bei Narkosen sowie als Schlaf- bzw. Einschlafmittel verwendet. Es hat im Tierversuch

krampflösende, muskelentspannende Eigenschaften aufgewiesen.

Auf die gute Verträglichkeit wurde in verschiedenen vorklinischen Studien hingewiesen (Schering Forschungsberichte Nr. 1897, 1926, 1935, 2096, 2105, 7415 u. a.).

Aus der ersten humanan Verträglichkeitsstudie HUM 119 (= HZJ 801) mit einmaliger oraler Dosierung bis 5 mg konnte bereits entnommen werden, daß die Dosis als Schlafmittel unter 5 mg Lormetezepam liegt.

In einer weiteren Studie EXB 008 konnte in einem cross - over Doppelblindversuch an freiwilligen Probanden gezeigt werden, daß die intraarteriellen Blutgasveränderungen nach Lormetazepam auch nach einer Dosis von 2 mg i.v. keine pathologischen Werte aufwiesen. Nach Flunitrazepam war dagegen der paO_2 dosisabhängig signifikant abgesunken.

Aus diesen klinisch experimentellen Untersuchungen und einer klinischen Prüfung auf der Intensivstation, sowie bei mehreren 100 Patienten, die Lormetazepam zur Prämedikation erhalten hatten, hat sich ergeben, daß Lormetazepam eine Bereicherung in der Therapie darstellt.

Das zum Vergleich herangezogene Flurazepam (Dalmadorm^{R}) ist seit mehreren Jahren im Handel und dient hauptsächlich zur Behandlung von Einschlaf- und Durchschlafstörungen. Es wird sehr rasch metabolisiert, wobei die pharmakologisch aktiven Metaboliten Hydroxyethylflurazepam und Desalkylflurazepam entstehen. Der erstere kann leicht glucuronisiert werden. (2,18,39)

2. Zielsetzung

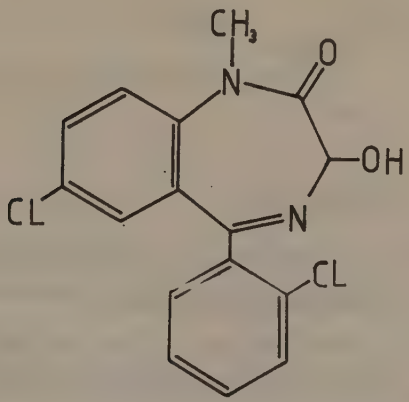
In dieser Studie soll die enzyminduzierende Wirkung von Lormetazepam und Flurazepam nach 14-tägiger oraler Applikation verglichen werden. Als Meßparameter fur die Leberfunktion dient die Plasmahalbwertszeit von Antipyrin, photometrisch bestimmt bei 350 nm.
Anhand der EEG - Aufzeichnungen sollen Toleranzeffekte bezüglich der hypnotischen Wirkung von Lormetazepam überprüft werden. (17)

3. Methodik

3.1 Pharmaka

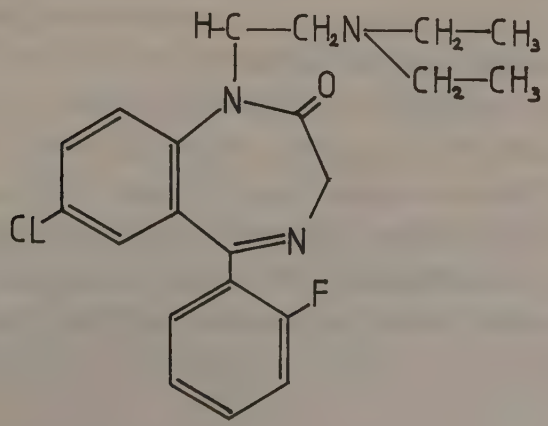
Lormetazepam

7-Chlor-5-(-2-Chlor-phenyl)-3-hydroxy-1-methyl-2,3 dihydro-1H-1,4benzodiazepin-2-on



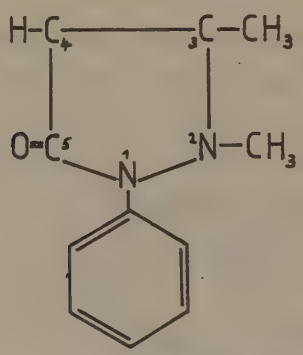
Flurazepam

7-Chlor-1-(2-diäthylamino-äthyl)-5-(O-fluorphenyl) -1,3-dihydro-2H-1,4 benzodiazepin-2-O-hydrochlorid



Antipyrin (Phenazon)

1-phenyl-2,3-dimethylpyrazol-5-on



Antipyrin wurde als Analgetikum und Antipyretikum, seltener als Antirheumatikum angewandt.
Heute liegt seine Bedeutung darin, daß mit ihm Stoffwechselvorgänge in den Lebermikrosomen gemessen werden können, da es durch das Cytochrom P 450 metabolisiert wird. Diesen Abbauweg benutzen neben den Barbituratennoch zahlreiche andere Medikamente. Deshalb erweist es sich als geeignet, eine Enzyminduktion des RES aufzuzeigen.
Nach einer Induktion zeigt sich eine deutliche Abnahme der Antipyrin - Halbwertszeit.
Es ist eine schwache Base mit einem pKa von 1.4. Es verteilt sich im gesamten Körperwasser und ist zu weniger als 10% an das Pasmaprotein gebunden. Die Schwankungen der AP - HWZ sind intraindividuell sehr gering (10%). Die interindividuellen Schwankungen dagegen sind erheblich größer und beruhen neben genetischen Faktoren

und dem Alter auf dem Einfluß von Medikamenten und Nikotin. (4,25,26,35,37,38)

3.2 Anzahl der Probanden

An der Prüfung nehmen insgesamt 16 männliche Probanden in 2 Gruppen (n = 8) teil.

3.3 Ein- bzw. Ausschlußkriterien

Alter: 21 - 35 Jahre

Gewicht: 50 - 90 kg

EEG: ohne Zeichen einer potentiell erhöhten Anfallbereitschaft

Keine pathologischen klinischen Befunde

Keine Psychosen

Keine schwerwiegenden Organerkrankungen

Keine Akutbehandlung mit Psychopharmaka (Analgetika, Antipsychotika, Tranquillizer, Stimulantien)

Freiwillige Teilnahme

3.4 Experimentelles Design

Die Untersucheng wird als Doppelblindstudie durchgeführt, das heist, weder der Untersucher noch der Proband sind daruber informiert, welche Substanz verabreicht wird.

Der Randomisierungsplan wird bei Prof. Doenicke hinterlegt und ist nur in Notfällen einzusehen. Jeder der Probanden nimmt während einer Zeitdauer von 14 Tagen jeden Abend eine der im Randomisierungsplan festgelegten

Substanz ein. Zu Beginn und am Ende der Einnahmeperiode wird während einer i.v. Narkose mit Lormetazepam 1 mg ein EEG uber 2 Stunden fortlaufend abgeleitet und registriert.

3.5 Präparate Dosierung

Die zu vergleichenden Substanzen liegen in Tablettenform vor. Eine Tablette enthält:

2 mg Lormetazepam

30 mg Flurazepam

Antipyrin, 2,5%ig in 0,6%iger NaCl-Lösung, 60 ml in 6 min i.v. mittels Braun Perfusor auf Stellung 9 (= 300 ml/h), wobei je 2 Perfusorspritzen über ein Y-Stück verbunden werden.

3.6 Meßparameter

a. EEG. Die Spezifikation für das EEG wird von Prof. Doenicke und Prof. Kugler festgelegt. Das EEG wird auf Endlospapier aufgezeichnet und von Prof. Kugler ausgewertet. (9,12,22,23,24)

b. Antipyrin Halbwertszeit.
Die Blutentnahme fur die Antipyrin Halbwertszeit erfolgt venös, je 15 ml aus liegender Braunule in der 1.,2.,4.,6. und 8. Stunde nach i.v. Applikation der Antipyrinlösung. Fur den Leerwert werden zu Beginn des Versuches 30ml Blut zur Doppelbestimmung abgenommen. Bestimmung der AP - HWZ siehe Anhang.

c. Cholinesterase

Zu Beginn und am Ende der Einnahmeperiode wird venös Blut zur Bestimmung der unspezifischen Cholinesterase entnommen. (1,7,13,14,33,34)

d. Laborwerte

Folgende Laborwerte sollen zu Beginn und am Ende der Einnahmeperiode bestimmt werden:

Elektrolyte (Na, K, Ca)

Bilirubin

Kreatinin und Harnstoff

Quick

Elektrophorese

Die Transaminasen SGOT, SGPT sowie die γ-GT werden nur vor Beginn des Versuchs zum Ausschluß einer etwaigen Lebererkrankung bestimmt.

e. Befindlichkeitstest und Psychometrie

Anhand von 5 Testbögen (siehe Anhang) werden an bestimmten Tagen Tests zur subjektiven Befindlichkeit und Psychometrie durchgeführt. Der genaue Termin fur die Tests ist dem Versuchsablauf zu entnehmen. Die Tests erfolgen immer in der gleichen Reihenfolge und unter den gleichen äußeren Bedingungen. (5,6)

4. Ethik und Sicherheit

a. Ethik. Die Probanden werden über Ziel, Ablauf und Risiken der geplanten Arzneimittelprüfung genau informiert. (Entsprechend Einverständniserklärung)

Nach der Information unterzeichnen sie die Einverständniserklärung. Für evtl. auftretende Schäden sind die Probanden bis zu DM 500 000 versichert.

b. Sicherheit. An der Prüfung nehmen nur männliche Probanden teil, die physisch und psychisch gesund sind. Dies wird aufgrund der Einschlußkriterien von Prof. Doenicke kontrolliert. Während der Prufung ist einer der Ärzte der Anaesthesieabteilung der chirurgischen Universitäts-Poliklinik jederzeit ereichbar.

5. Versuchsablauf und Versuchsdurchführung

Die Prufung wird in der Universitäts-Poliklinik München, Anaesthesiologische Abteilung, unter der Leitung von Prof. Doenicke durchgefuhrt. Sie beginnt Mitte Juli 1978 und soll Mitte August 1978 abgeschlossen sein.

Versuchsdurchführung

1. Tag
   1. Aufklärung und Einverständnis
   2. Anamnese
   3. Blutentnahme (AP-Leerwert, Leberstatus, Elektrolyte, Cholinesterase, Quick, Elektrophorese, Harnstoff, Kreatinin)
   4. Antipyrin-Infusion und Blutentnahme nach der 1.,2.,4.,6. und 8. Stunde.

2. Tag
   1. Befindlichkeit und Psychometrie 1
   2. I.v. Applikation von 1 mg Lormetazepam und EEG-Registrierung über 2 Stunden
   3. Befindlichkeit und Psychometrie 2

3.-16. Tag	Täglich abends eine Tablette der Prüfsubstanz oral
17. Tag	1. Befindlichkeit und Psychometrie 3
	2. Laborwerte (AP-Leerwert, Elektrolyte, Cholinesterase, Quick, Elektrophorese, Harnstoff, Kreatinin)
	3. Antipyrin-Infusion und Blutentnahme nach der 1.,2.,4.,6. und 8. Stunde
18. Tag	1. Befindlichkeit und Psychometrie 4
	2. I.v. Applikation von 1 mg Lormetazepam und EEG-Registrierung über 2 Stunden
	3. Befindlichkeit und Psychometrie 5

6. Statistik

a. Die Auswertung der Antipyrin Halbwertszeit geschieht nach dem linearen Regressionsmodell der Form

$\lg y = a + bt.$

a entspricht dem Ordinatenabschnitt (AP-Konzentration im Blut, mg/15 ml)

b entspricht dem Steigungswinkel $tg\alpha$

t entspricht der Zeit

Die Antipyrin Halbwertszeit berechnet sich nach der Formel $t/2 = -\lg 2/b$

Die Ermittlung der Steigung erfolgt nach der Formel

$$b = \frac{\sum xy - \bar{y} \cdot \sum x}{\sum x^2 - \bar{x} \sum x}; \qquad a = \lg y - bt$$

Zur Überprüfung der Korrelation wird der Korrelations-

koeffizient nach der Formel $r = b\sqrt{\frac{\sum x^2 - \bar{x} \cdot \sum x}{\sum y^2 - \bar{y} \cdot \sum y}}$ ermittelt. Bei einem Signifikanzniveau von 5% liegt der kritische Wert bei 0.8783.

b. Für die Auswertung der Befindlichkeitstests und der Psychometrie eignet sich der Student - t Test. Unter der Voraussetzung, daß die Grundgesamtheit normalverteilt ist, kann mit Hilfe dieses Tests von kleinen Stichproben aud die Gesamtpopulation geschlossen werden. Bei wachsendem n geht t zunehmend in die Normalverteilung über.

Für unverbundene Stichproben gilt die folgende Formel:

$$\sigma_{(x_1-x_2)} = \sqrt{\frac{(n_1-1)\cdot\sigma_1^2 + (n_2-1)\cdot\sigma_2^2}{(n_1-1)\cdot(n_2-1)} \cdot \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}$$

Wenn gemäß der Nullhypothese $\mu_1 - \mu_2 = 0$ gesetzt wird, reduziert sich die Errechnung von t zu folgender Formel:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sigma(x_1 - x_2)}$$

Die Signifikanzschwelle fur p = 0.05 ist laut t-Tabelle bei 14 Freiheitsgraden $\pm$ 2.145

Für verbundene Stichproben gilt folgende Formel:

$$\sigma_{\bar{x}_d} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} d_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^{n} d_i\right)^2}{n}}{n(n-1)}}$$

Wenn gemäß der Nullhypothese $\mu_d = 0$ ist, reduziert sich die Errechnung von t zu folgender Formel:

$$t = \frac{\bar{x}_d}{\sigma_{\bar{x}_d}}$$

Hierbei gibt n nicht die Anzahl aller Meßwerte, sondern die Zahl aller Meßwertpaare an.

Die Signifikanzschwelle für p = 0.05 ist laut t-Tabelle $\pm$ 2.365

c. Der statistischen Auswertung der Vigilosomnogramme wurde eine Flächenparametrisierung mit 7 Intervallen nach Maßgabe der Professoren Doenicke und Kugler zugrunde gelegt. Die Flächen wurden anhand der Nullhypothese H_o: Flu = Lor mittels multivariater, einfacher Varianzanalyse bei p = 0.01 uberprüft. Das Prufmodell entwickelte Dr. Melvin Carter von der Brigham Young University, Statistics Department. Einzelheiten des Rechenganges der Analyse können bei der Schering AG, Fachbereich Physikochemie und Informatik, Dr. K. Fichte erfragt werden. Die Prufnummer lautet 78 118.

7. Instrumenteller Bedarf

a. Apparativer Bedarf

1 EEG - Gerät (Beckmann)

1 Narkosegerät zur evtl. O_2-Beatmung

1 Braun Perfusor

1 Auto-Analyser SMA

1 Spektralphotometer Beckmann SU

b. Klinischer Laborbedarf

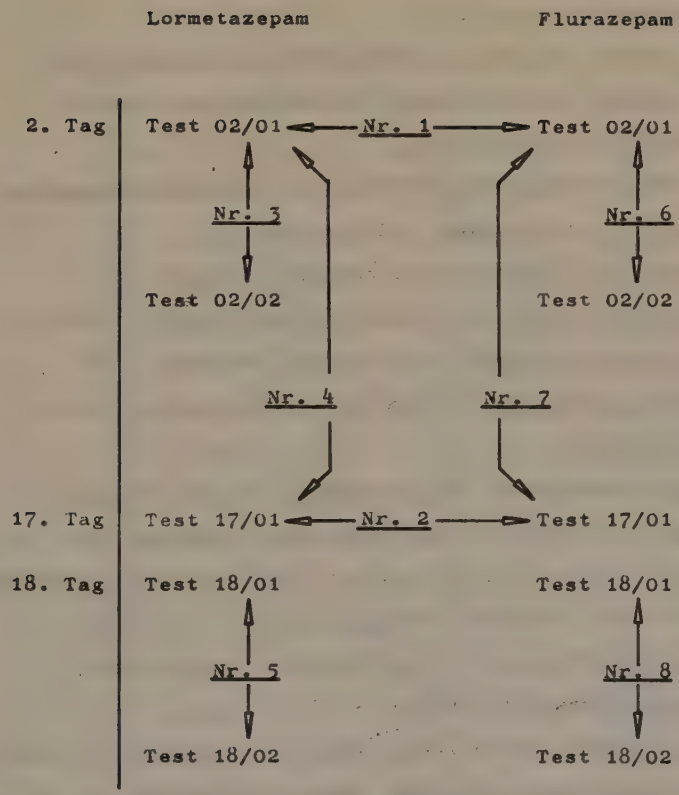
8. Versuchsablauf

siehe Tabelle

Versuchsablauf

	1. bzw. 17. Tag Antipyrin und Labor	2. bzw. 18. Tag Psychotest und EEG
7'30	Aufklärung und Einverständnis	
7'45	Anamnese und Blutentnahme 2 x 10 ml für Elektrophorese, Leberstatus, Harnstoff, Kreatinin 1 x 5 ml Quick 1 x 10 ml Cholinesterase 2 x 15 ml AP-Leerwert	
8'30	AP - Infusion 60 ml in 6 min	Befindlichkeitstests (Staig-G-X 1, Bf-S, vis. Analogskala) Psychometrie (d 2 Test, Zahlensymboltest)
9'30	15 ml für AP - HWZ	EEG - Vorbereitung
9'45		1 mg Lormetazepam i.v. EEG - Registrierung uber 2 h
10'30	15 ml für AP - HWZ	
11'45		Ende EEG Befindlichkeitstests (Staig-G-X 1, Bf-S, vis. Analogskala) Psychometrie (d 2 Test, Zahlensymboltest)
12'30	15 ml für AP - HWZ	
14'30	15 ml für AP - HWZ	
16'30	15 ml für AP - HWZ	

t - Test Nummer



Nr. 1 und Nr. 2 unverbundene t - Tests

Nr. 3 bis Nr. 8 verbundene t - Tests

Bei den Tests Nr. 4 und 7 wird der Anfangstest = Ausgangswert mit dem Test nach der oralen Applikationsperiode (17. Tag) verglichen.

9. Ergebnisse

a. Antipyrin Halbwertszeit

Die numerischen Werte der Regressionsgeraden sowie die daraus resultierenden Halbwertszeiten sind in Tabelle 1 festgehalten.

Die logarithmische Darstellung der Regressionsgeraden zeigen die Abbildungen 1,2,3 und 4.

Dabei stellt sich heraus, daß die Steigung, wie zu erwarten war, bei fast allen Geraden negativ verläuft.

Bei Proband 14 findet sich in der Prä-Phase eine positive Steigung, die Ausdruck eines meßtechnischen Fehlers ist.

Beim Proband 11 in der Prä-Phase, bei den Probanden 7 und 8 in der Postphase waren die Steigungen der Regressionsgeraden statistisch nicht von Null verschieden.

Diese vier Probanden wurden nicht in den gruppenstatistischen Vergleich einbezogen (siehe Tab. 2 Korrelationskoeffizienten).

Die Halbwertszeiten liegen fur beide Gruppen zwischen fünf und achtzehn Stunden, mithin im Bereich der in der Literatur angegebenen Zeiten. In der Lormetazepamgruppe zeigt sich in der Halbwertszeitbetrachtung bei fast allen Probanden eine Zunahme, nur Proband 9 zeigt eine leichte Abnahme von t/2.

Auch in der Flurazepamgruppe findet sich diese Zunahme bei den Post-Werten der Probanden 2, 10 und 13. Die Probanden 3 und 4 zeigen eine leichte Abnahme.

Tabelle 1

Tabellarische Darstellung der Antipyrinkonzentration

	Lormetazepam					
	prä			post		
	a	b	t/2	a	b	t/2
Proband Nr.						
1	-0.4818	-0.0298	10.1	-0.565	-0.02	15.1
5	-0.5727	-0.0405	7.4	-0.6821	-0.0252	11.9
6	-0.3879	-0.0472	6.4	-0.5103	-0.0279	10.8
8	-0.4708	-0.0178	16.9	-0.4733	-0.0125	-
9	-0.4313	-0.0253	11.9	-0.5031	-0.0262	11.5
12	-0.4838	-0.0316	9.5	-0.4144	-0.0315	9.6
15	-0.5014	-0.0552	5.5	-0.6156	-0.0316	9.5
16	-0.6566	-0.0303	9.9	-0.5795	-0.0159	18.9
	Flurazepam					
2	-0.5466	-0.0281	10.7	-0.5672	-0.0214	14.1
3	-0.5678	-0.0179	16.8	-0.5673	-0.0195	15.4
4	-0.5683	-0.0270	11.1	-0.5988	-0.0279	10.8
7	-0.6906	-0.0165	18.2	-0.7878	-0.0377	8.0
10	-0.4957	-0.0255	11.8	-0.5510	-0.0165	18.2
11	-0.5981	-0.0055	-	-0.5661	-0.0197	15.3
13	-0.6034	-0.0293	10.3	-0.6252	-0.0271	11.1
14	-0.7052	+0.0024	-	-0.5872	-0.0107	-

a = Antipyrinkonzentration im Blut
b = Steigungswinkel tg α
t/2 = Antipyrihalbwertszeit

Tabelle 2

Korrelationskoeffizienten

Proband Nr.	prä	post
	Lormetazepam	
1	0.888	0.974
5	0.976	0.953
6	0.949	0.982
8	0.989	0.743
9	0.971	0.946
12	0.996	0.905
15	0.942	0.978
16	0.980	0.981
	Flurazepam	
2	0.975	0.964
3	0.928	0.995
4	0.942	0.957
7	0.876	0.851
10	0.962	0.980
11	0.498	0.984
13	0.970	0.983
14	+0.316	0.562

kritischer Wert bei 0.8783

Rechnerisch findet sich in der Prä-Phase ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In der Post-Phase bestehen diese Unterschiede nicht. Beim Vergleich innerhalb der Gruppen ist der Unterschied Prä - Post bei der Lormetazepam-Gruppe ebenfalls signifikant, bei Flurazepam nicht. Dies ist bereits aus den Mittelwerten in der Prä- bzw. Post-Phase ersichtlich. (siehe Tabelle 3)

Tabelle 3

Gruppenvergleich der Lormetazepam - und Flurazepam-gruppe anhand der Antipyrin - Halbwertszeit

	prä		post	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Lormeta zepam	9.7	3.60	12.47	3.40
Fluraze pam	13.15	3.34	13.27	3.46

Es bestehen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen und zwischen Prä und Post bei Lormeta-zepam ($\alpha < 0.05$).

Unverbundene Tests prä $t = 3.402$

post $t = 0.699$

$t_{12/5\%} = 1.782$

Verbundene Tests Lormetazepam $t = 3.161$

Flurazepam $t = 0.094$

Lor $t_{6/2.5} = 2.445$ Flu $t_{5/2.5} = 2.571$

Abb. 1 Regressionsgerade

Lormetazepam

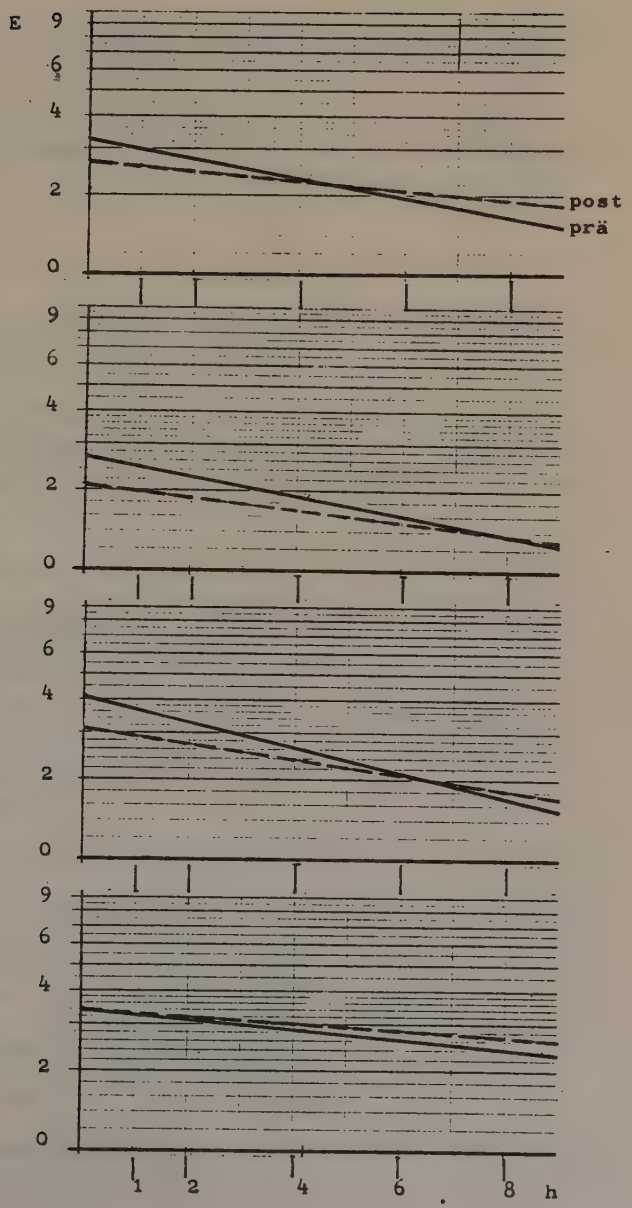


Abb. 2 Regressionsgerade

Lormetazepam

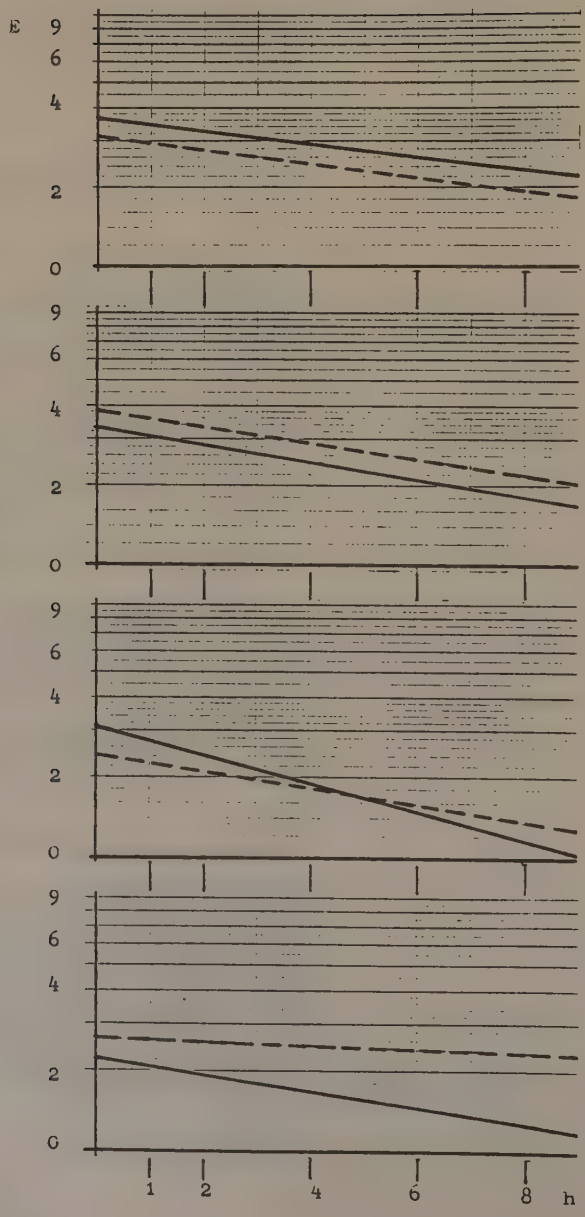


Abb. 3 Regressionsgerade

Flurazepam

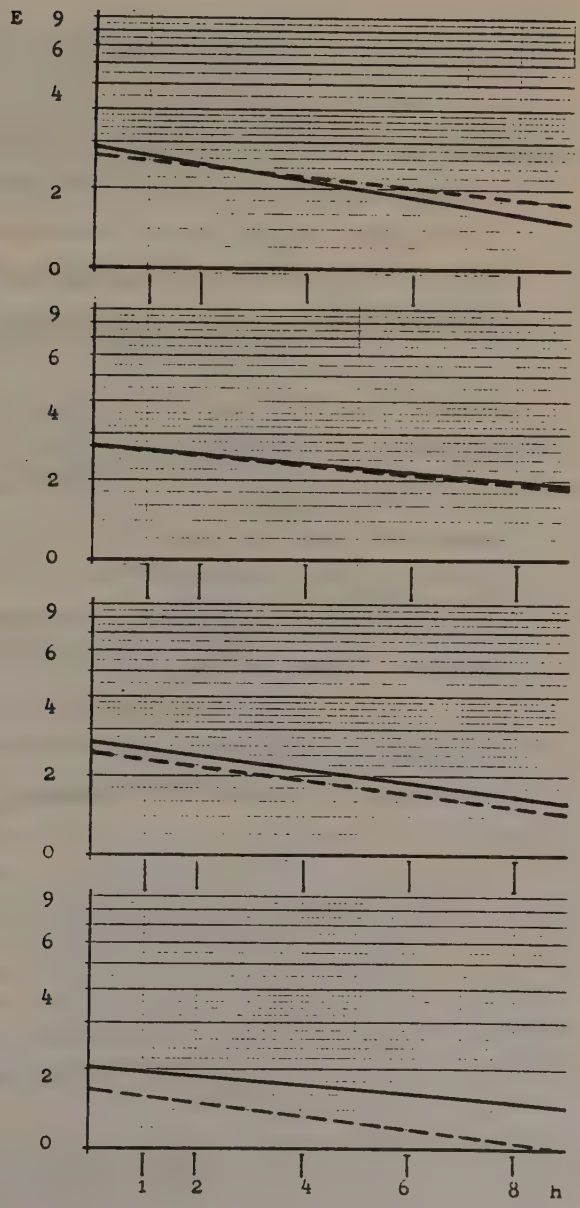
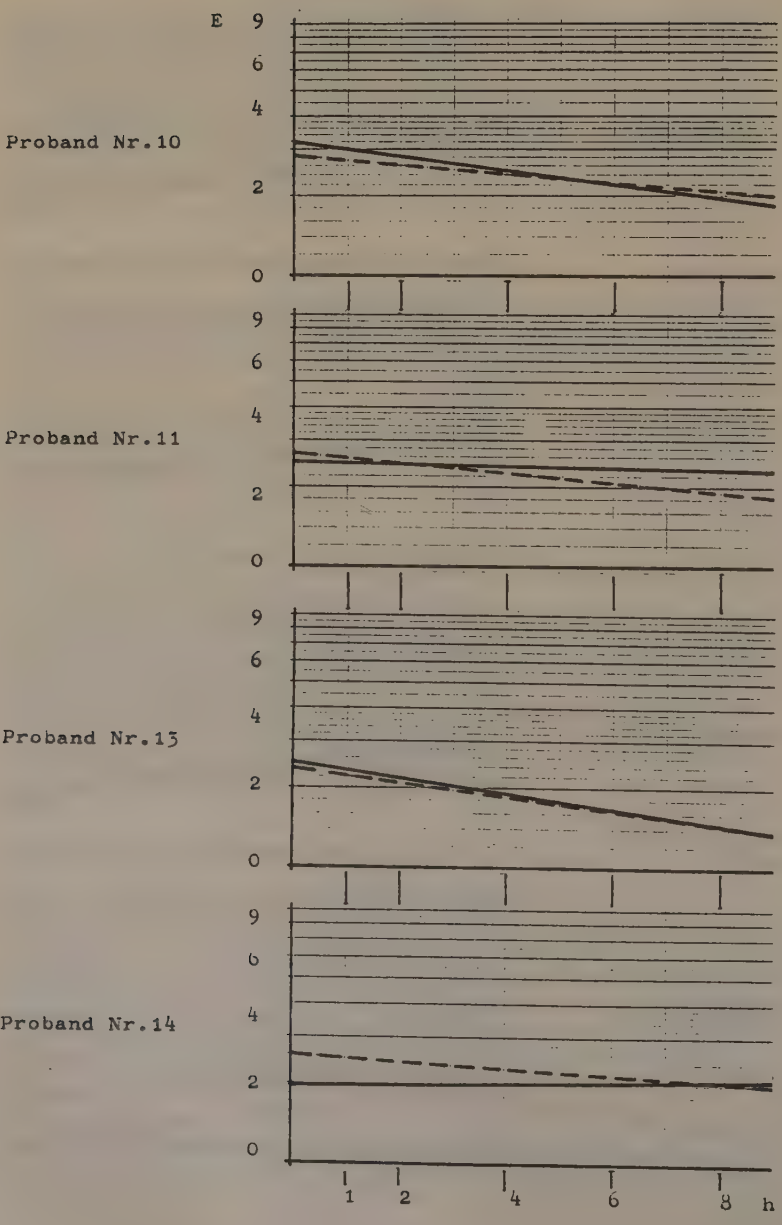


Abb. 4 Regressionsgerade

Flurazepam



b. Cholinesterase

Die Werte fur die Pseudocholinesterase bewegen sich in beiden Gruppen für alle Probanden nach der Bestimmungsmethode nach Kalow im Normbereich. Auch die Dibucaänzahl DN, nach der genetisch bedingte Varianten festgestellt werden können, liegt bei allen Probanden innerhalb der Norm. Sie errechnet sich nach der Formel $DN = 100 \left(1 - \frac{E \text{ mit Dibucain}}{E \text{ ohne Dibucain}} \right)$

Die Abbildungen 5 und 6 zeigen bereits auf, daß die Werte vor und nach der Einnahmeperiode nur geringe Differenzen aufweisen. In den Gruppenmittelwerten findet sich in beiden Gruppen eine leichte Abnahme von den Prä- nach den Post-Werten. Größere Differenzen zeigen sich nicht mit Ausnahme des Probanden 13, bei dem sich zwischen Prä und Post eine Extinktionsdifferenz von - 0.45 ergibt.
Im statistischen Mittelwertsvergleich der Gruppen untereinander und innerhalb der Gruppen zeigen sich jedoch keinerlei signifikante Unterschiede ($p = 0.05$). (siehe Tabelle 4)

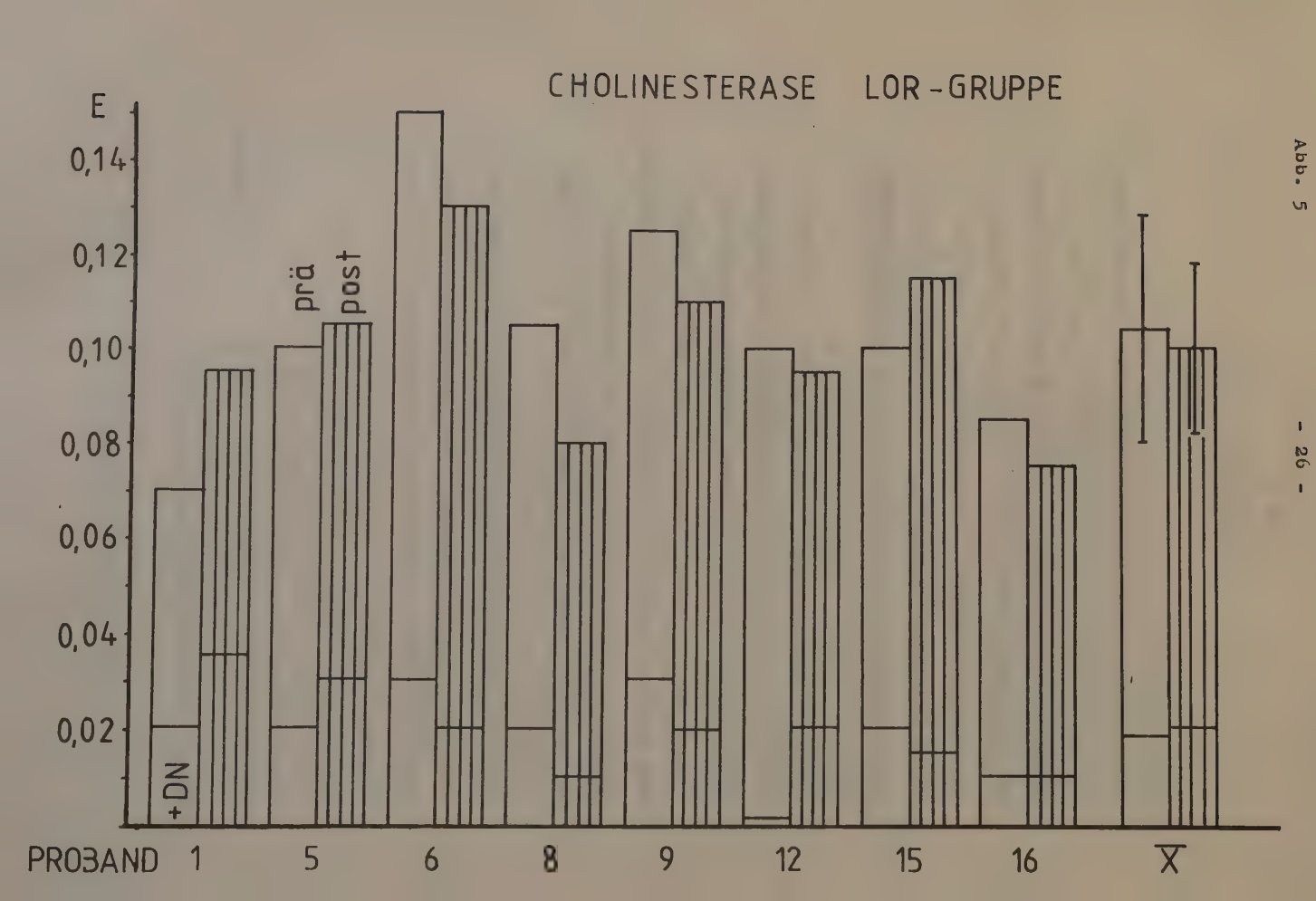

CHOLINESTERASE LOR-GRUPPE
E
0,14
0,12
0,10
0,08
0,06
0,04
0,02
prä
post
+DN
PROBAND 1 5 6 8 9 12 15 16 X̄

Abb. 5

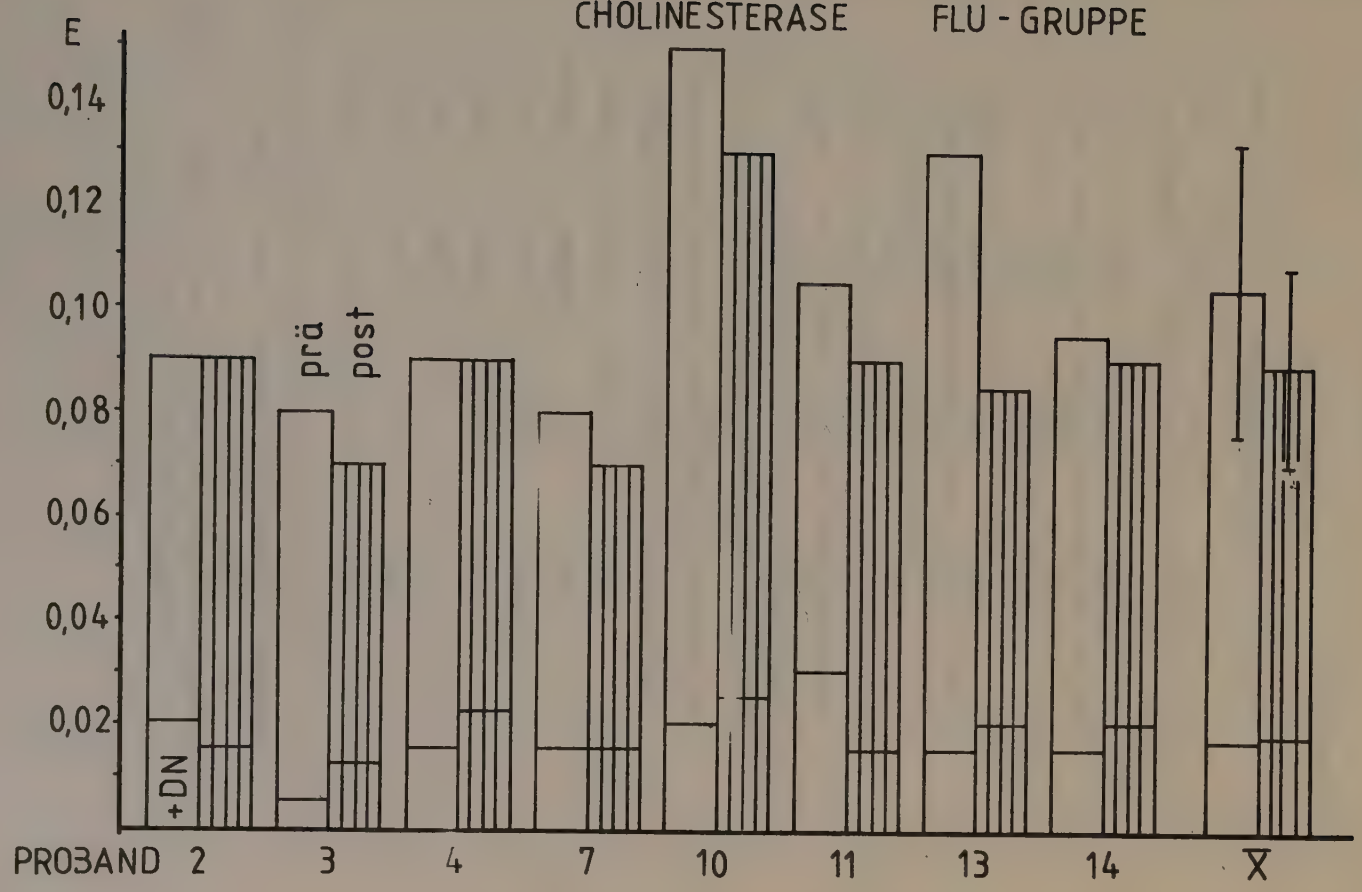

CHOLINESTERASE
FLU - GRUPPE
E
0,14
0,12
0,10
0,08
0,06
0,04
0,02
prä
post
+DN
PROBAND 2
3
4
7
10
11
13
14
X̄

Abb. 6

Tabelle 4

Cholinesterase

Lormetazepam

Proband Nr.	prä	DN	post	DN
1	0.070	71.5	0.095	63.2
5	0.100	80.0	0.105	71.5
6	0.150	80.0	0.130	84.7
8	0.105	79.0	0.080	87.5
9	0.125	76.0	0.110	81.9
12	0.100	99.0	0.095	79.0
15	0.100	80.0	0.115	87.0
16	0.085	88.3	0.075	86.7

Flurazepam

2	0.090	77.8	0.090	83.4
3	0.080	93.5	0.070	82.9
4	0.090	83.4	0.090	75.6
7	0.080	81.4	0.070	78.6
10	0.160	87.5	0.130	80.3
11	0.105	71.5	0.090	83.4
13	0.130	88.5	0.085	76.5
14	0.095	84.2	0.090	87.8

Verbundener t - Test Lor = 0.607 Flu = 1.309
$t_{7/5\%} = 1.895$

Unverbundener t-Test 1. Tag t = 0.048 17. Tag t = 1.222
$t_{14/5\%} = 1.761$

c. Befindlichkeit und Psychometrie

STAIG - G - X1

Mit diesem Test kann der zum Testzeitpunkt vorhandene Angstlevel erfaßt werden. Die Skala reicht von 20 bis 80 Punkten, wobei 20 ein niederes Angstniveau, 80 ein hohes bedeuten. Abbildung 7 zeigt die Gruppenmittelwerte an den einzelnen Testtagen.

In der Lormetazepam-Gruppe findet sich zu allen drei Meßtagen eine Abnahme der Werte.

Die Flurazepam-Gruppe zeigt am 2. und 18. Tag ebenfalls eine Abnahme, nach der Einnahmeperiode am 17. Tag eine leichte Zunahme des Angstlevels, verglichen mit der Ausgangssituation.

Statistisch bestehen sowohl zwischen den Gruppen als auch innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0.05$).

Werte siehe Tabelle 5.

Abb. 7

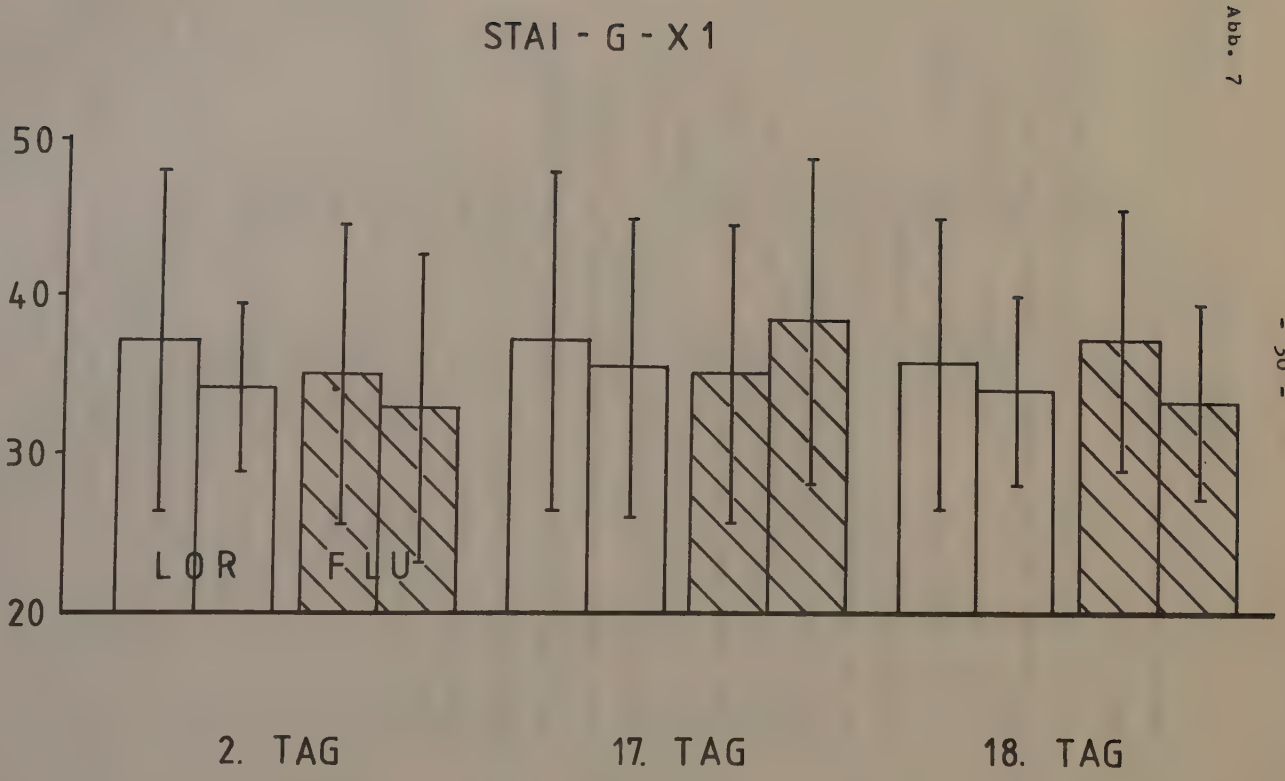


Tabelle 5 S T A I G - G - X 1

	Lor		Flu	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Tag/Test 02/01	37.25	1o.807	35.	9.502
02/02	34.25	5.312	32.875	9.833
17/01	35.75	9.453	38.5	10.392
18/01	35.75	9.254	37.125	8.323
18/02	33.875	6.01	33.125	6.198

Test Nr.	1	2				
t =	0.442	0.554				
Test Nr.	3	4	5	6	7	8
t =	1.054	0.517	0.976	0.453	1.057	1.54

Tabelle 6 Befindlichkeits - Skala

	Lor		Flu	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Tag/Test 02/01	15.375	13.69	17.375	10.85
02/02	16.75	8.65	18.375	12.45
17/01	16.0	8.96	17.25	10.0
18/01	13.25	10.87	18.75	13.84
18/02	17.0	10.55	13.625	9.65

Test Nr.	1	2				
t =	0.324	0.263				
Test Nr.	3	4	5	6	7	8
t =	0.612	0.156	1.181	0.343	0.068	1.238

d. Befindlichkeitsskala B F - S

Mit der Befindlichkeitsskala wird das Ausmaß der momentanen Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit erfaßt. Die wiederholte Anwendung ermöglicht eine Objektivierung von Befindlichkeitsänderungen. Es ist zwischen 28 Eigenschaftspaaren zu wählen, deren positiver Pol 0 Punkte, der negative 2 Punkte erhält. Weder-noch-Antworten ergeben einen Punkt.

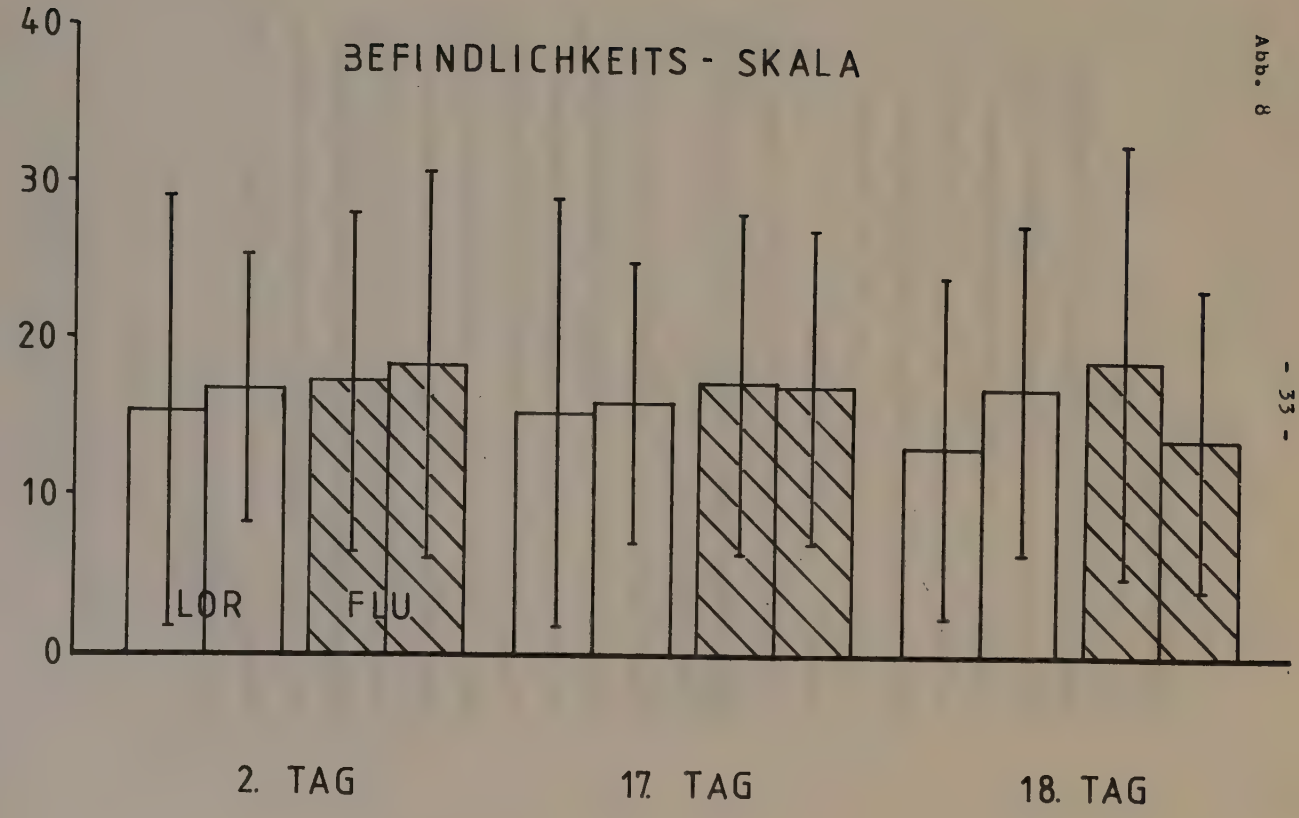
Abbildung 8 zeigt die Mittelwerte an den verschiedenen Tagen.

In der Lormetazepam-Gruppe sind an allen Prüftagen eine Zunahme der Punkte und somit eine Beeinträchtigung des Befindens festzustellen.

In der Flurazepam-Gruppe ist dies nur am 2. Tag der Fall. Am 17. Tag zeigt sich nach der Einnahmeperiode eine leichte Abnahme gegenüber der Ausgangssituation, am 18. Tag nach der i.v. Narkose eine deutliche Besserung der Befindlichkeit.

Signifikante Unterschiede bestehen rechnerisch jedoch weder zwischen den Gruppen noch innerhalb derselben bei zweiseitiger Fragestellung und $p = 0.05$. Siehe Tabelle 6.

Abb. 8



e. Visuelle Analogskala

Dieser Test dient zur Erfassung von Schlafstörungen bzw. zur Erfassung des Hang-over am nächsten Tag. Er eignet sich für gute und schlechte Schläfer. Auf einer 100 mm Strecke muß zwischen den beiden Polen "todmüde" und "hellwach" der eigene augenblickliche Zustand durch einen Strich angegeben werden.

Abbildung 9 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen beider Gruppen zu den verschiedenen Testzeitpunkten.

Sowohl nach den i.v. Kurznarkosen am zweiten und achtzehnten Tag als auch nach der Einnahmeperiode ist in beiden Gruppen eine Zunahme der Müdigkeit festzustellen. Bei der Betrachtung der Einzelwerte fällt auf, daß bei starker Ausgangsmüdigkeit (Werte um 30 und niedriger) nach den i.v. Kurznarkosen eine deutliche Besserung zur Wachseite hin eintritt. Rechnerisch ergeben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen denGruppen als auch innerhalb derselben bei zweiseitiger Fragestellung ($p = 0.05$). Siehe Tabelle 7.

Abb. 9

VISUELLE ANALOGSKALA

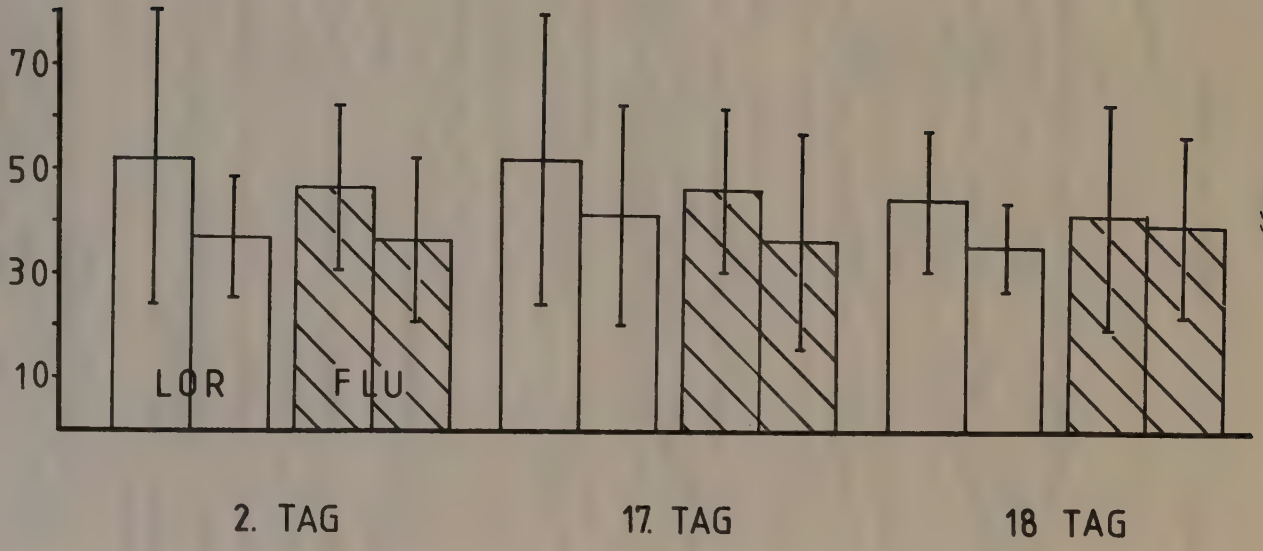


Tabelle 7 Visuelle Analogskala

	Lor		Flu	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Tag/Test 02/01	51.5	27.86	45.94	15.63
02/02	36.625	11.64	36.37	15.81
17/01	40.75	21.26	35.87	20.63
18/01	44.375	13.63	41.37	21.87
18/02	35.5	8.54	38.87	17.62

Test Nr.	1	2
t =	0.492	0.465

Test Nr.	3	4	5	6	7	8
t =	1.455	1.008	1.541	1.356	1.365	0.311

Tabelle 8 Zahlensymboltest

	Lor		Flu	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Tag/Test 02/01	55.5	7.67	54.0	6.0
02/02	50.75	10.90	49.75	5.85
17/01	54.625	5.01	48.25	7.65
18/01	56.50	6.80	52.375	4.37
18/02	51.25	6.75	46.375	6.57

Test Nr.	1	2
t =	0.436	1.972

Test Nr.	3	4	5	6	7	8
t =	1.692	1.826	0.342	2.438	1.584	1.675

f. Zahlensymboltest

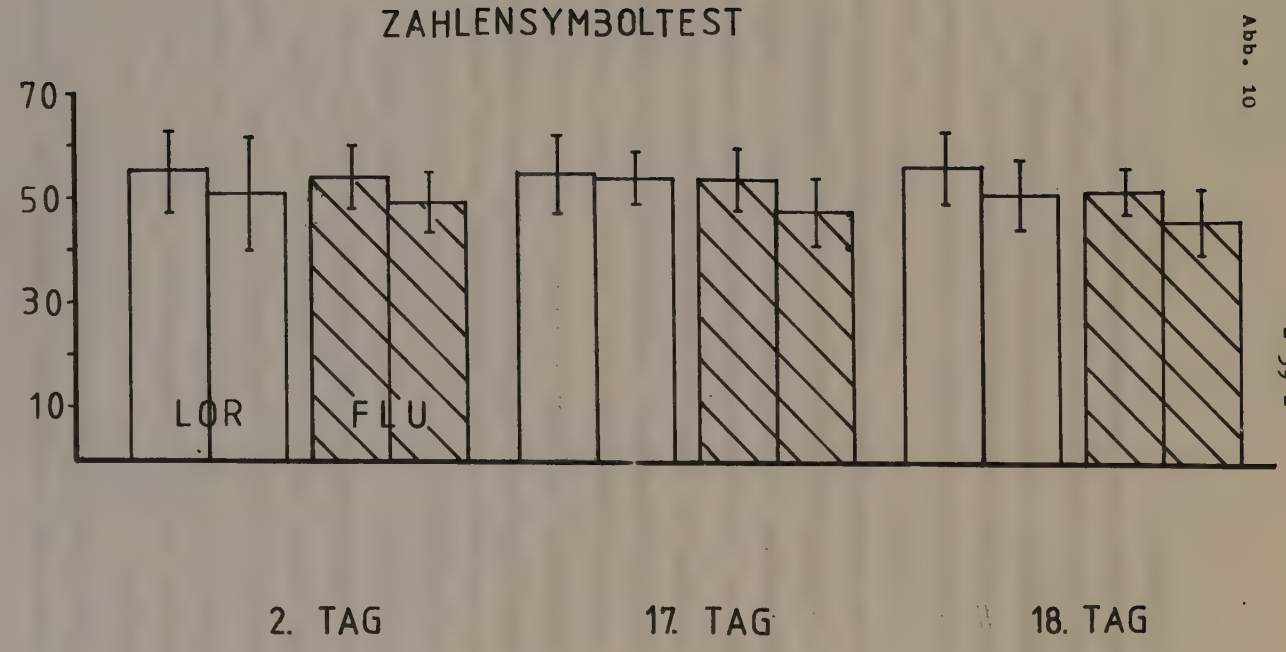
Mit dem Zahlensymboltest wird die Konzentrations- und Merkfähigkeit getestet. Innerhalb von 90 sec ist den Zahlensymbolen eine entsprechende Ziffer zuzuordnen. Die falschen Zuordnungen werden von der Gesamtzahl abgezogen. Die höchstmögliche Punktzahl beträgt 75. Zur Vermeidung von Lerneffekten wurden bei den einzelnen Tests jeweils verschiedene Zahlensymbole verwendet.
Im Diagramm (Abb. 10) ist in beiden Gruppen nach den i.v. Kurznarkosen sowie nach der Einnahmeperiode eine Abnahme des Mittelwertes zu sehen.
Beim Mittelwertevergleich der Gruppen untereinander (Tab. 8) findet sich zwischen den Prä- und Post-Werten der 14tägigen Einnahmeperiode eine deutlich stärkere Abnahme bei der Flurazepam-Gruppe (von 54 auf 48.25) als bei der Lormetazepam-Gruppe (von 55.5 auf 54.6).
Innerhalb der Gruppen nimmt der Mittelwert am 2. und 18. Tag, also nach den i.v. Kurznarkosen um ca. funf Punkte bei Flurazepam und Lormetazepam ab. Die Abnahme nach der oralen Einnahmeperiode beträgt in der Lormetazepam-Gruppe einen Punkt, in der Flurazepam-Gruppe 6 Punkte.
Rechnerisch besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0.05$) zwischen den Gruppen in der Prä- und

Post-Phase.

Innerhalb der Gruppen findet sich bei den Werten der Lormetazepam-Gruppe im Mittelwertsvergleich zwischen der Prä- und Post-Phase kein signifikanter Unterschied.

Bei der Flurazepam-Gruppe ist der Unterschied jedoch signifikant niedriger. Weitere signifikante Unterschiede bestehen nicht.

Abb. 10



g. d 2 - Test

Dieser Test ist zur Prüfung der visuellen Aufmerksamkeits - Belastbarkeit geeignet. Er ist im Wesentlichen von der Intelligenz unabhängig. Er verlangt vom Probanden die rasche und sichere Unterscheidung ähnlicher Einzelheiten. Er ist aus 14 Testzeilen mit je 47 Zeichen aufgebaut, die sich in wechselnder Folge wiederholen. Insgesamt gibt es 16 verschiedene Zeichen, die aus der systematischen Kombination von 4 Elementen entstanden sind. Da es sich bei den Probanden hauptsächlich um Studenten handelt, wird wegen der anzunehmenden Leistungsstärke derselben die Testzeit von 20 sec pro Zeile auf 15 sec verkürzt.

Im Mittelwerte Vergleich zeigt sich in beiden Gruppen am zweiten und siebzehnten Tag ein Anstieg von den Prä- nach den Post-Werten. Am 18. Tag ist bei beiden ein geringer Leistungsabfall zu sehen (siehe Abb. 11). Der Fehler-Mittelwert nimmt in der Lormetazepam-Gruppe bis zum 17. Tag ab, am 18. Tag erfolgt vor der i.v. Kurznarkose ein kleiner Anstieg, um dann weiter abzufallen. In der Flurazepam-Gruppe steigt der Fehlermittelwert nach der Einnahmeperiode über das Ausgangsniveau, um am 18. Tag in den Werten vor und nach der Kurznarkose stark abzufallen. Vergleicht man die Mittelwerte der Differenzen innerhalb der Gruppen zu den verschiedenen

Testzeitpunkten, so zeigt sich am 2. Tag zwischen Lormetazepam und Flurazepam nahezu kein Unterschied (Lor = 10, Flu = 9,625). Am 17. Tag findet sich ein großer Unterschied zwischen beiden Medikamenten (Lor = 51.875, Flu = 20.75). Am 18. Tag sind die Differenzen wieder wesentlich geringer (Lor = 19.4, Flu = 13.25).

Statistisch ist zwischen den Gruppen vor der Einnahmeperiode kein signifikanter Unterschied festzustellen. Nach der Einnahmeperiode ist der Unterschied dagegen signifikant (p = 0.05).

Innerhalb der Gruppen findet sich bei der Lormetazepam-Gruppe ein signifikanter Anstieg der richtig an gestrichenen Zeichen zwischen der Prä- und Post-Phase der Einnahmperiode. Der Mittelwertanstieg in der Flurazepam-Gruppe ist dagegen nicht signifikant.

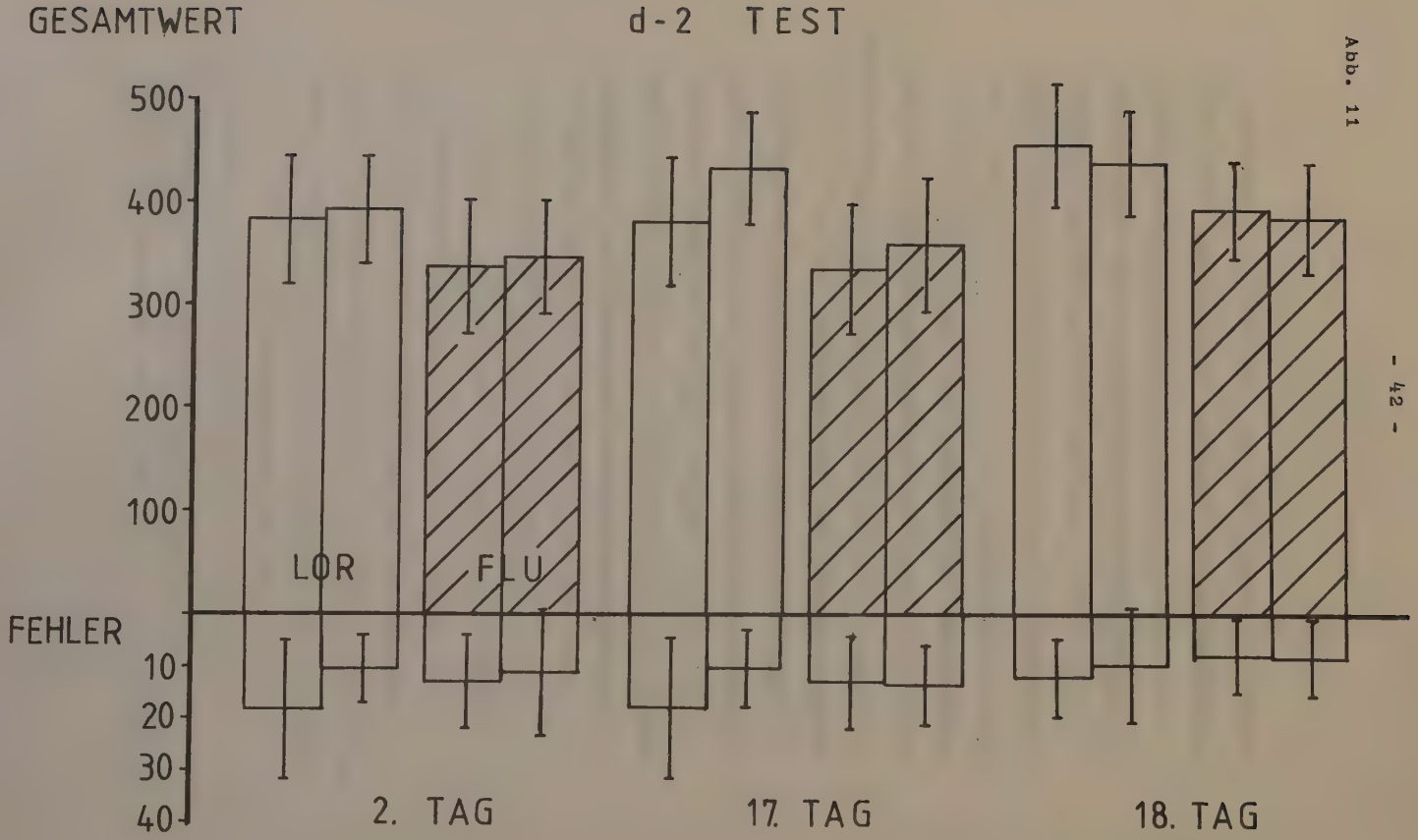

GESAMTWERT
d-2 TEST
500
400
300
200
100
LOR
FLU
FEHLER
10
20
30
40
2. TAG
17. TAG
18. TAG

Abb. 11

d 2 - Test

Lormetazepam

	GZ		Fehler	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Tag/Test				
02/01	38o.125	62.98	17.5	13.63
02/02	389.125	52.07	1o.375	6.61
17/01	432.0	55.52	10.25	7.25
18/01	455.125	59.90	11.5	7.54
18/02	435.75	51.24	9.375	10.91

Flurazepam

	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Tag/Test				
02/01	335.875	63.7	12.63	8.93
02/02	344.625	56.24	11.125	12.15
17/01	356.625	66.06	13.125	7.38
18/01	391.0	47.75	7.375	6.99
18/02	377.75	54.11	7.625	7.10

Test Nr.	1	2				
t =	1.397	2.47				
Test Nr.	3	4	5	6	7	8
t =	1.235	4.255	1.30	1.344	2.00	1.609

$t_{14/2.5} = 2.145$ $t_{7/2.5} = 2.365$

h. EEG

Zur EEG - Ableitung wurde ein 12-Kanal Schreiber von Beckmann verwendet. Acht Kanäle wurden für die EEG - Ableitung benutzt, zwei für die raschen und langsamen Augenbewegungen. Je ein weiterer Kanal wurden zur Überwachung von Herzfrequenz und Atmung verwendet. Die visuelle Auswertung erfolgte nach der Spezifikation von Prof. Kugler. In allen aufeinander folgenden 40 sec Epochen jeder Kurve wurden die EEG-Stadien nach dem vorgegebenen Schema klassifiziert und aus den so ermittelten Index Werten der Vigilanz der Verlauf der Abweichungen vom normalen Wachzustand in einem Vigilosomnogramm graphisch dargestellt.
Für jede der beiden Behandlungsgruppen wurden sowohl für Prä als auch für Post Mittelwert-Vigilosomnogramme angefertigt.
Das Okulogramm dient zum Bestimmen des Index-Wertes für die raschen und langsamen Augenbewegungen bei Subvigilanz und Schläfrigkeit (RAB und LAB). Die Index-Zahl 10 soll den kontinuierlichen Bestand für die einzelne Auswertungsepoche, die Index-Zahl 5 den Bestand während 50% der Zeit dieser Epoche und die Index-Zahl 0 das Fehlen von Augenbewegungen ausdrücken. Die dazwischen liegenden Werte wurden analog benutzt. Beim optischen Vergleich zwischen den Gruppen und innerhalb derselben waren ähnliche Kurvenverläufe

zu erkennen (siehe Abb.12 - 15). In den ersten zehn Minuten nach i.v. Applikation zeigt sich ein rascher, stetiger Übergang vom Stadium der Schläfrigkeit über das des Einschlafens bis in den leichten Schlaf. Lediglich in der Prä-Phase der Lormetazepam-Gruppe wird nur das Schläfrigkeitsstadium erreicht. Für die nächsten 20 Minuten verbleibt die Kurve in dem erreichten Niveau, um dann im Verlauf der folgenden 30 Minuten allmählich ins Schläfrigkeitsstadium zurückzukehren. Dieser Vigilanzzustand wird dann bis zur 120. Minute beibehalten. Weiter auffallend ist, daß die Standardabweichung in der Prä-Phase der Flurazepam-Gruppe wesentlich höher ist als in der Lormetazepam-Gruppe.

Bei den raschen Augenbewegungen zeigt sich in beiden Gruppen in der Prä-Phase ein fast kontinuierlicher Bestand, wobei in der Lormetazepam-Gruppe die RAB zugunsten der LAB etwas mehr zurückgehen. In der Post-Phase sind in beiden Gruppen die RAB nach 10 Minuten für weitere 20 Minuten nahezu ganz verschwunden.

Zum statistischen Vergleich wurden mehrere Epochen zu Intervallen zusammengefaßt. Die Intervalle 1 und 2 zu je 9 Epochen. die Intervalle 3 und 4 zu je 15 Epochen und die Intervalle 5 bis 7 zu je 45 Epochen (siehe Tab. 15). Die vergleichbaren Parameter stellten die Flächen über den einzelnen Intervallen dar, deren

Seitenlänge die zusammengefaßten Mittelwerte der Einzelepochen als gemeinsamer Mittelwert darstellt. Weiterhin wurden die Intervalle 1, 2 und 3 sowie 4, 5, 6 und 7 zu Variablensets zusammengefaßt. Ebenfalls verglichen wurden die Gesamtflächen. Dabei ergab sich in den Zeitverläufen der einzelnen Vigilosomnogramme, daß Unterschiede weder zwischen den Gruppen noch innerhalb derselben bestehen ($p = 0.10$, siehe Abb. 16 - 19, Tab. 16)

LORMETAZEPAM PRÄ

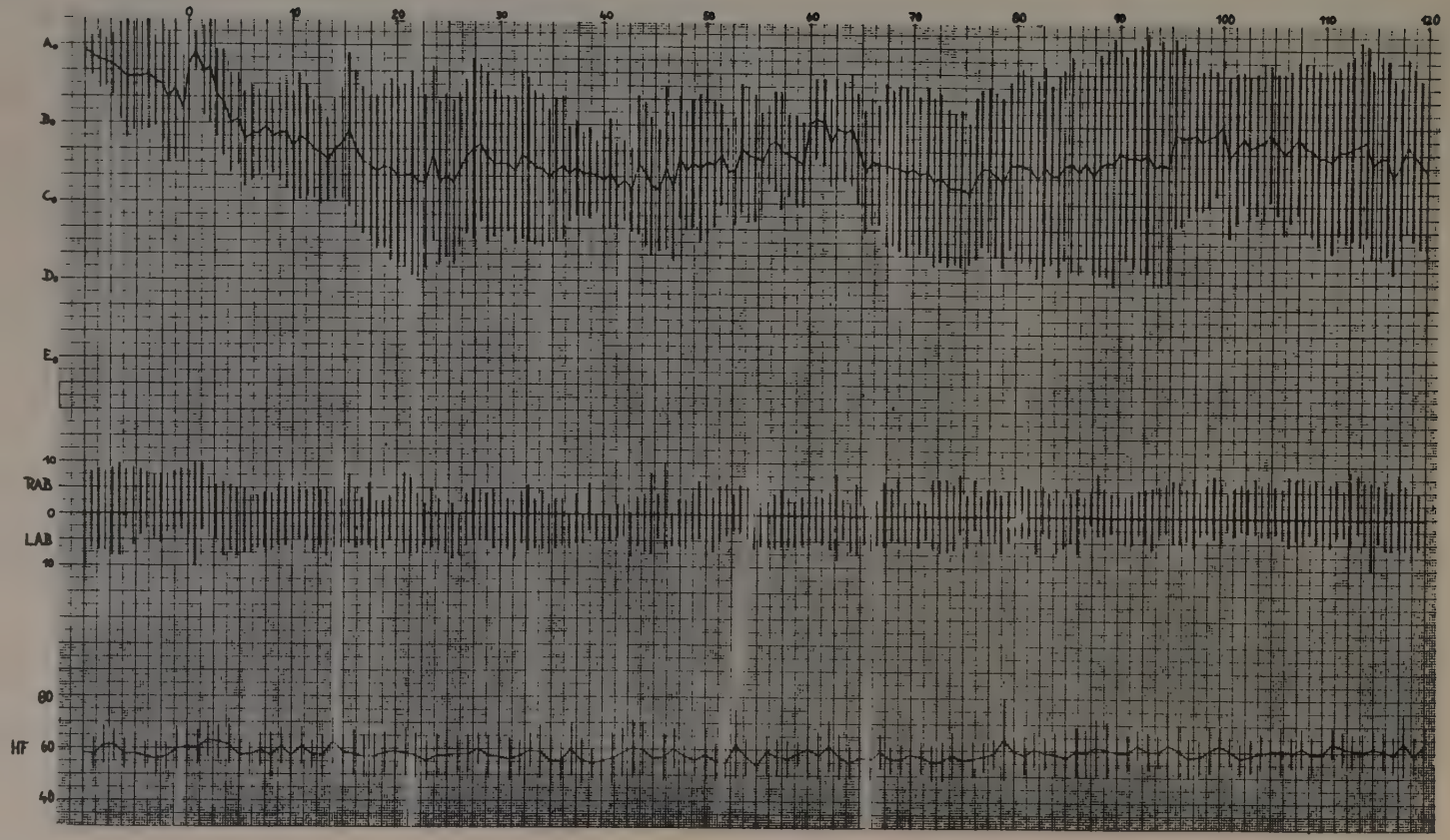


Abb 13

LORMETAZEPAM POST
t
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
A₀
B₀
C₀
D₀
E₀
10
RAB
0
LAB
10
30
HF
50
40

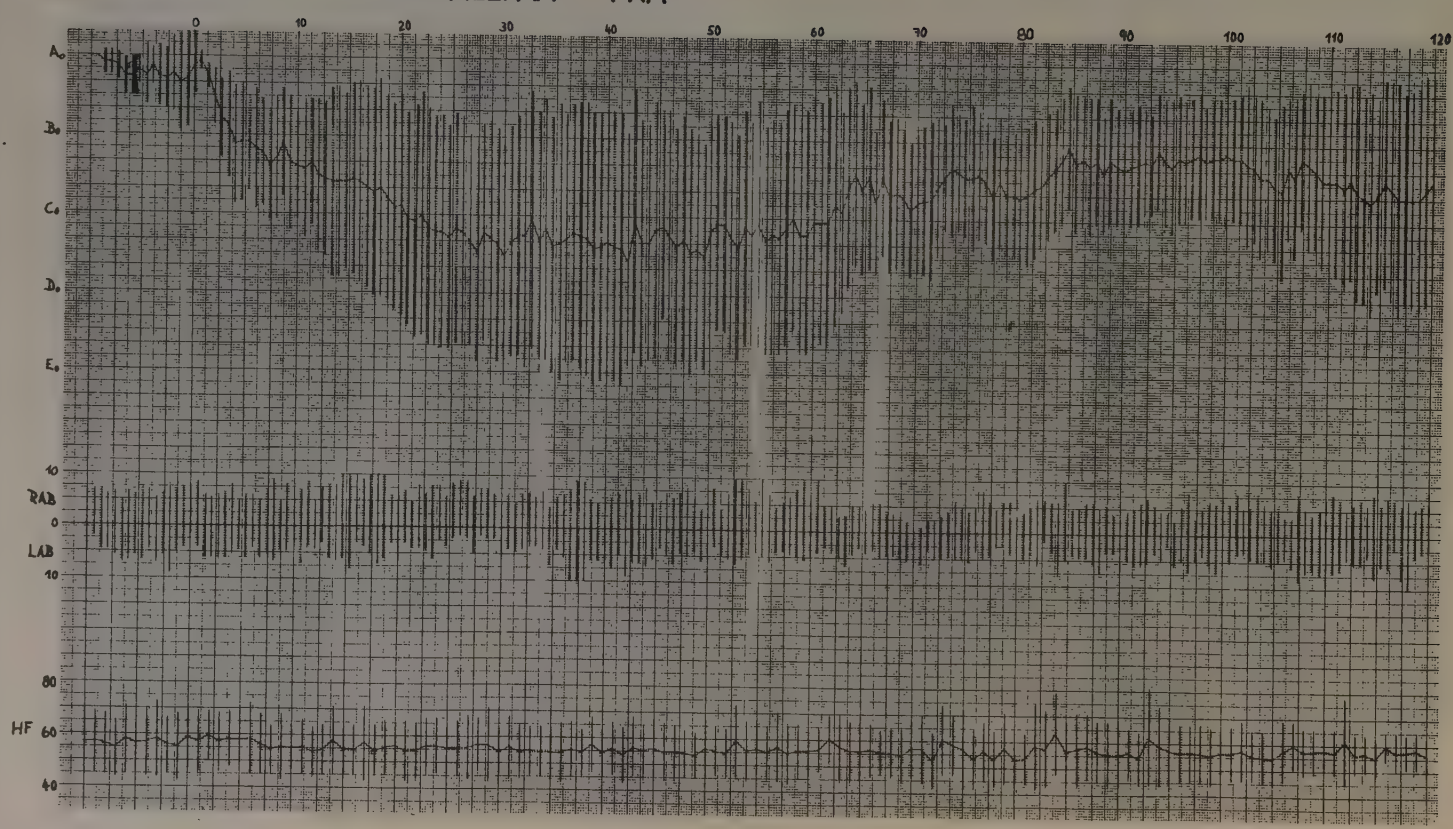

FLURAZEPAM PRÄ
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
A₀
B₀
C₀
D₀
E₀
10
RAB
0
LAB
10
80
HF
60
40

Abb 15

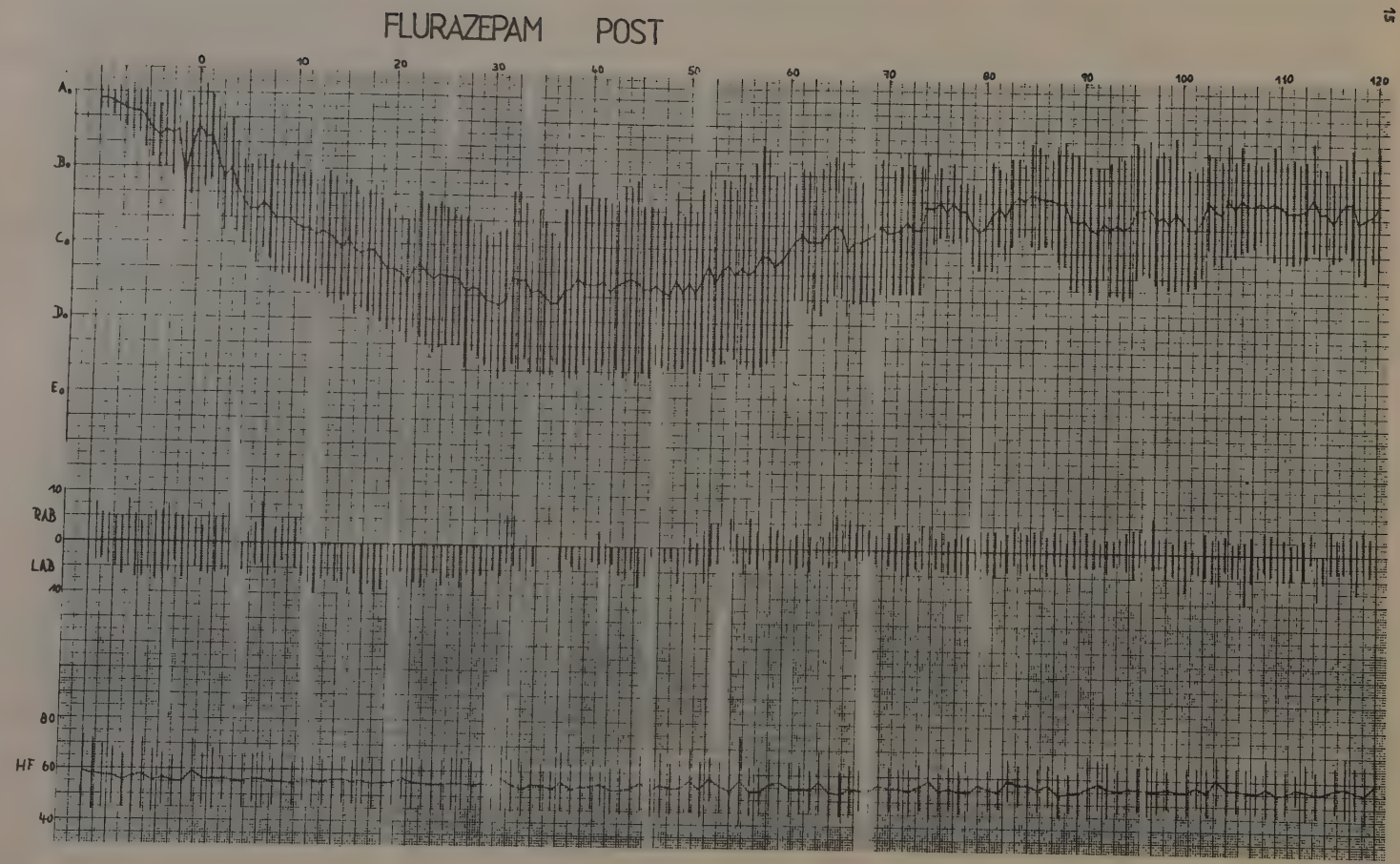

FLURAZEPAM POST
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
A₀
B₀
C₀
D₀
E₀
10
RAB
0
LAB
10
80
HF 60
40

Tabelle 15

Vigilosomnogramm

Zuordnung von Intervallen, Zeitbereichen und Epochen bis zur 122. Minute kontinuierlicher EEG - Ableitung

Intervall Nr.	Zeitbereich im EEG	Anzahl der Minuten	laufende Minuten	Anzahl der Epochen
1	0 bis 4	6	1 bis 6	9
2	6 bis 10	6	7 bis 12	9
3	12 bis 20	10	13 bis 22	15
4	22 bis 30	10	23 bis 32	15
5	32 bis 60	30	33 bis 62	45
6	62 bis 90	30	63 bis 92	45
7	92 bis 120	30	93 bis 122	45

Tabelle 16

Mittelwertstabelle der Intervalle

Mittelwerte der Intervalle 1 - 7 (0. bis 122. Minute) und der Gesamtfläche von Lormetazepam und Flurazepam prä und post der Einahmeperiode

Intervall	Lormetazepam		Flurazepam	
	prä	post	prä	post
1	2.85	3.03	2.96	3.96
2	4.46	5.39	4.86	5.96
3	5.36	6.65	6.11	7.33
4	5.73	7.93	7.77	8.56
5	5.53	7.13	7.76	8.22
6	5.56	4.68	5.48	5.76
7	4.84	3.96	5.14	5.31
Ges.Fl.	952.63	1004.38	1105.5	1200.5

FLÄCHENPARAMETRISIERUNG DES VIGILOSOMNOGRAMMS

LORMETAZEPAM PRÄ WERTE

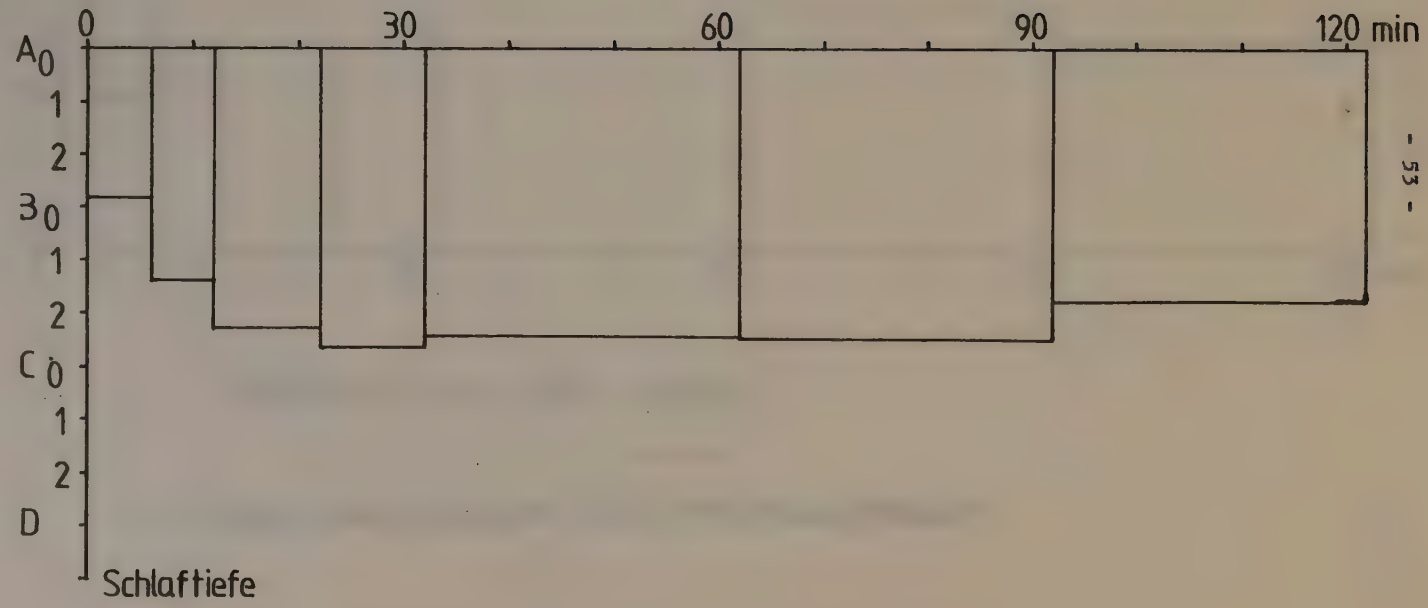


Abb. 17

FLÄCHENPARAMETRISIERUNG DES VIGILOSOMNOGRAMMS

LORMETAZEPAM POST WERTE

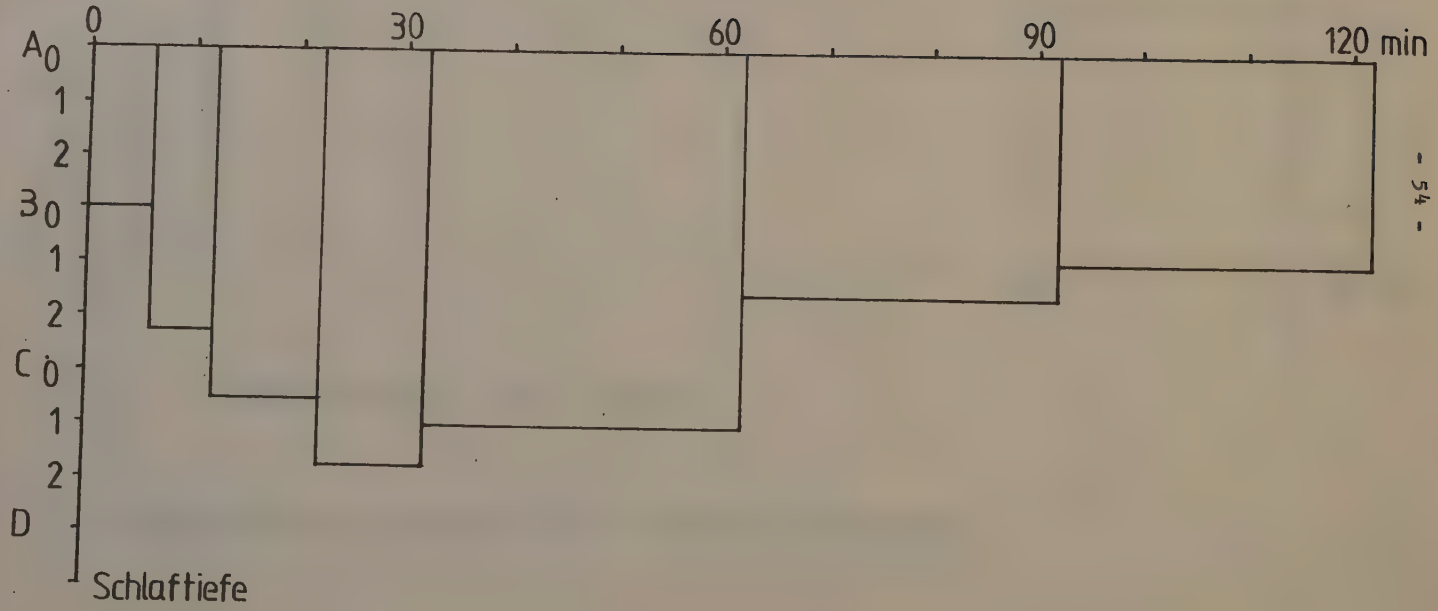
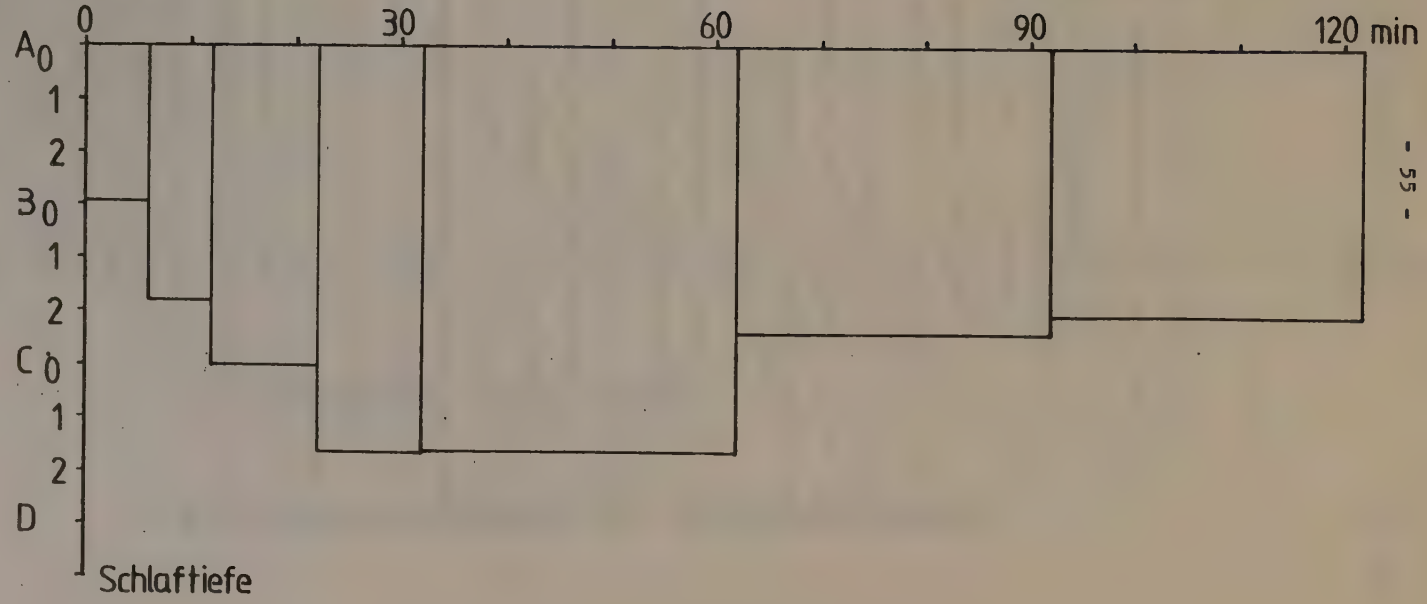


Abb. 18

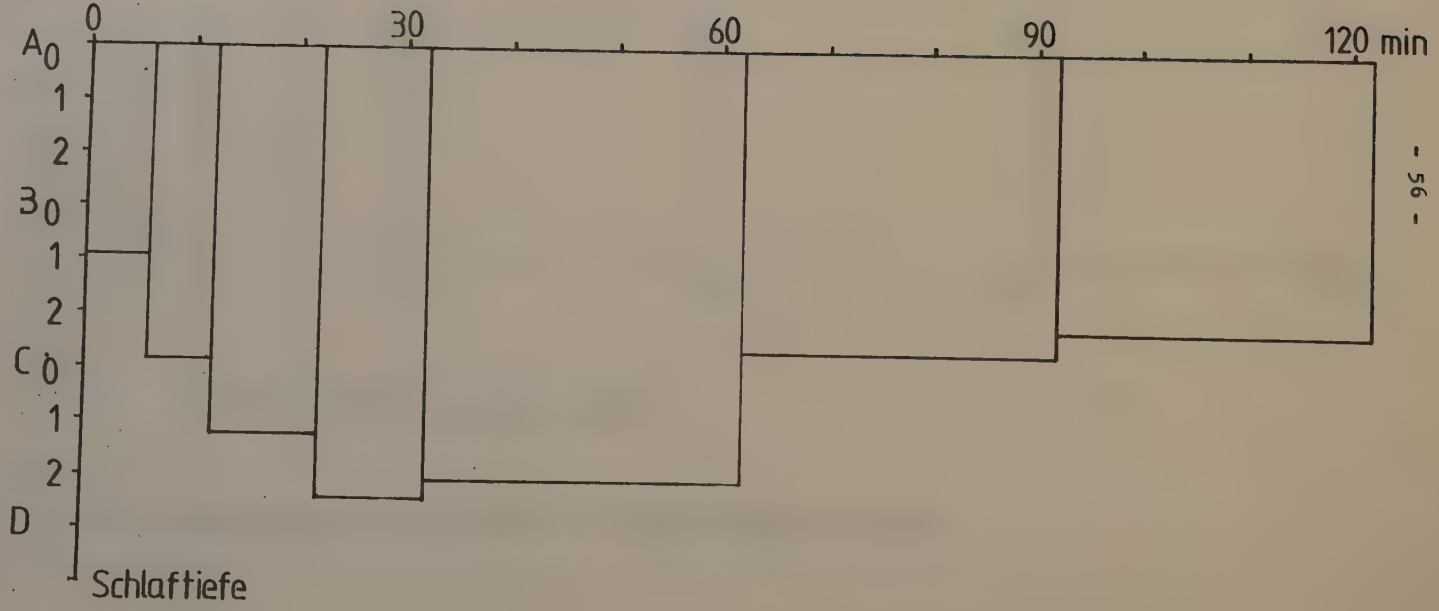
FLÄCHENPARAMETRISIERUNG DES VIGILOSOMNOGRAMMS

FLURAZEPAM PRÄ WERTE



FLÄCHENPARAMETRISIERUNG DES VIGILOSOMNOGRAMMS

FLURAZEPAM POST WERTE



10. Diskussion

Bei dem vorliegenden Versuch ist eine Induktion des mischfunktionellen Oxidase Enzymsystems der Leber durch subchronische Verabreichung von 2 Benzodiazepinen mit unterschiedlichem Biotransformationsweg mittels der Antipyrin-Halbwertszeit nicht zu erkennen. Es ist im Gegenteil in der Lormetazepam-Gruppe eine deutliche Verlängerung der Halbwertszeit bis auf Proband 9 festzustellen. Bei ihm tritt eine leichte Verkürzung ein. In der Flurazepam-Gruppe tritt die Verlängerung nur bei der Hälfte der Probanden auf, die andere Hälfte zeigt eine Verkürzung.

Anhand des Biotransformationsweges ist dieser Unterschied erklärbar. Flurazepam, ein Benzodiazepin der ersten Generation muß zur Ausscheidung um bzw. abgebaut werden. Hauptmetabolit, der noch pharmakologisch aktiv ist, ist das Hydroxyaethylderivat, welches leicht glucuronidiert werden kann. Da für diese Reaktion die mikrosomalen Enzymsysteme der Leber verantwortlich sind, könnte bei chronischem Gebrauch eine Enzymzunahme und dadurch eine Verkürzung der Antipyrin-Halbwertszeit resultieren. Lormetazepam besitzt in der R-3-Stellung bereits eine Hydroxylgruppe und muß daher zu Glucuronierung nicht umgebaut werden. Da die Glucuronierung eine sehr rasch verlaufende Reaktion ist, und die Glucuronierungskapazität der Leber sehr hoch ist, findet selbst bei

größerem Angebot eine Metabolisierung so gut wie nicht statt. In radioaktiv markiertem Lormetazepam konnte gezeigt werden, daß fast die gesamte zugefuhrte Dosis als Glucuronid ausgeschieden wird.
Die Unterschiede zwischen den Gruppen in den Prä-Werten sind somit durch eine zufällige, präselektive Enzyminduktion zustande gekommen. Dies bestätigt sich einerseits laborchemisch bei den Blutuntersuchungen, die bezuglich der Leberwerte und der Elektrophorese innerhalb der Norm liegen und weder vor noch nach der Einnahmeperiode krankhafte Veränderungen aufweisen. Zum anderen zeigt der signifikante Unterschied innerhalb der Lormetazepam-Gruppe von Prä nach Post, daß unter der 14-tägigen Medikation ein Enzymabbau stattfindet. Erklärbar ist dies dadurch, daß es sich bei den Testpersonen fast ausschließlich um Studenten handelt, und der Testzeitraum im August am Anfang der Semesterferien liegt. Damit sind in aller Regel höhere Belastungen durch Prüfungen und Testate voruber, die im allgemeinen zu einer Erhöhung des Coffein- und Nikotinverbrauchs fuhren. Beide Substanzen bedingen jedoch eine Erhöhung der Metabolisierungsrate von Antipyrin. Als Hinweis für eine mögliche Enzyminduktion bei längerer Einnahme konnte die Tatsache gewertet werden, daß in der Flurazepam Gruppe immerhin drei Personen eine Verkurzung der Antipyrin-Halbwertszeit aufweisen. Es ist jedoch aus ethischen Gründen nicht vertretbar, gesunden Personen

über längere Zeit zu Testzwecken ein Pharmakon zu verabreichen.
Durch die Bestimmung der Cholinesterase vor und nach der Einnahmeperiode, die keinen signifikanten Unterschied ergab, ist mit Sicherheit eine Einschränkung der Leberzelleistung durch subchronische Verabreichung von Benzodiazepinderivaten ausgeschlossen. Dies hätte eine Abnahme der Cholinesterasesynthese zur Folge gehabt. Weiterhin ist die Cholinesterase ein sehr empfindlicher Parameter bei Lebererkrankungen. Ihre Aktivität wird entsprechend der Schwere des Krankheitsbildes, z.B. Lebercirrhose, vermindert. Ihre Bedeutung liegt in der Beurteilung der Syntheseleistung der Leber bzw. von Leberparenchymschäden. Krankhafte Veränderungen vor oder nach der Einnahmeperiode sind durch die in der Norm liegenden Werte ausgeschlossen worden.

Bei den Tests zur Befindlichkeit und Psychometrie wurden an den Tagen 2 und 18 jeweils vor und nach der i.v. Kurznarkose die Testbögen ausgefüllt. Der Test am 17. Tag nach der oralen Einnahmeperiode wurde mit dem Ausgangswert vom 2. Tag verglichen.
Bei den Befindlichkeitstests wurden zwar weder zwischen den Gruppen noch innerhalb derselben signifikante Unterschiede gefunden, doch zeigen sich bei der Einzelbetrachtung interessante Details.
Der erhöhte Angstlevel im STAIG-G-X1 am 17. Tag nach

der Einnahme von Flurazepam verglichen mit dem Ausgangsniveau gibt einen Hinweis darauf, daß Lormetazepam eine bessere anxiolytische Wirkung besitzt. Die Standardabweichung bleibt nahezu gleich, der Mittelwert nimmt jedoch zu. Erst am 18. Tag ist in der Flurazepam-Gruppe ein deutlicher Ruckgang der Standardabweichung zu erkennen, während in der Lormetazepam-Gruppe nach beiden Kurznarkosen Mittelwert und Standardabweichung abnehmen. Nach den Kurznarkosen, die mit Lormetazepam ausgefuhrt werden mussen, da Flurazepam nicht in gelöster Form zur Verfügung steht, nimmt der Angstlevel jedesmal ab. Besonders ausgeprägt ist die Abnahme am 18. Tag bei der Flurazepam-Gruppe.

In der Befindlichkeitsskala fällt die stärkere Beeinträchtigung in der Lormetazepam-Gruppe auf. In der Flurazepam-Gruppe findet sich diese Beeinträchtigung nur am 2. Tag. Nach der Einnahmeperiode und nach der 2. Kurznarkose am 18. Tag wird eine subjektive Besserung festgestellt. Betrachtet man dies vom pharmakokinetischen Standpunkt aus, so zeigt sich hier der Uberhang der Wirkung von Flurazepam. Es konnte bereits gezeigt werden, daß nach längerer Einnahme von Flurazepam (mehr als eine Woche) sich die Probanden nicht mehr beeinträchtigt fuhlen, sondern sich im Gegenteil fur voll leistungsfähig halten. Dieser Effekt ist vergleichbar mit der Alkoholwirkung. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Flurazepam zeigt sich hier im Test dieser Uberhangeffekt,

besonders nach der erneuten Kurznarkose mit Lormetazepam, die den Überhang natürlich verstärkt. In der Lormetazepam-Gruppe findet sich bedingt durch die kurze Halbwertszeit von ca. 10 Stunden dieser Effekt nicht.
In der visuellen Analogskala zeigt sich zu allen Testzeitpunkten eine Müdigkeitszunahme. Gleichermaßen nimmt die Standardabweichung bis auf den 17. Tag in der Flurazepam-Gruppe ab bzw. bleibt nahezu gleich. Das bedeutet, daß die Schwankungsbreite der Selbstbewertung von Müdigkeit in der Flurazepam-Gruppe nach der Einnahmeperiode größer geworden ist. Auch dies könnte als Hinweis dafür gewertet werden, daß die Selbstbwertung der eigenen Situation bei Präparaten mit längerer Halbwertszeit wegen der euphorisierenden Wirkung zu positiv ausfällt.
Im Zahlensymboltest ist die Beeinträchtigung der Merk- und Konzentrationsfähigkeit zu allen Testzeitpunkten durch eine Abnahme des Mittelwertes zu erkennen. Dies gilt fur beide Gruppen gleichermaßen. Für die Ausgeglichenheit der Leistungen sprechen die relativ konstanten Standardabweichungen. Lediglich in der Lormetazepam-Gruppe findet sich am 2. Tag eine deutliche Erhöhung der Standardabweichung. Zwischen den Gruppen ist statistisch kein Unterschied feststellbar.
Der signifikante Unterschied innerhalb der Flurazepam-Gruppe vor und nach der Einnahmeperiode ist der längeren Halbwertszeit und damit dem Hang-Over bei diesem Medikamennt zuzuschreiben. Hier zeigt sich deutlich, daß

die kürzere Halbwertszeit eine erheblich geringere Beeinträchtigung der psychischen Leistungsfähigkeit bedeutet.

Die Zunahme der Gesamtwerte im d-2 Test in beiden Testgruppen am 2. und 17. Tag bestätigt den Lerneffekt, der bei dieser Testform bis zu 25% ausmachen kann. Daher ist es den Probanden beider Testgruppen möglich, selbst nach der ersten i.v. Kurznarkose bessere Werte gegenüber dem Ausgangsniveau zu erzielen. Auch die Abnahme der Fehler in der Lormetazepam-Gruppe über den gesamten Testzeitraum mit einem kleinen Wiederanstieg in der Prä-Phase am 18. Tag bestätigt diesen Lerneffekt. Die Fehlerzunahme in der Flurazepam-Gruppe am 17. Tag deutlich über das Ausgangsniveau sowie nach der Kurznarkose am 18. Tag decken wieder die protrahierte Wirkung von Flurazepam auf.

Bei der Gesamtzahl ist die Verbesserung am 17. Tag in der Flurazepam-Gruppe eindeutig geringer als in der Lormetazepam-Gruppe, was sich auch als statistisch signifikanter Anstieg in der Gesamtzahl bei der Lormetazepamgruppe niederschlägt. Die visuelle Aufmerksamkeitsbelastbarkeit ist durch die längere Halbwertszeit und die damit längere Wirkdauer bei der Flurazepam-Gruppe deutlich erniedrigt. Die Leistungsabnahme nach der i.v. Kurznarkose am 18. Tag kann durch Withdrawal-Phänomene, die bei Benzodiazepinen mit kurzer Halbwertszeit sofort auftreten, erklärt werden. Bedingt durch

das plötzliche Absetzen kommt es zu einem Rebound Effekt, der mit kurzfristig erhöhter Müdigkeit und dadurch verringerter Aufmerksamkeitsbelastbarkeit einhergeht.

Die Situation in der Flurazepam-Gruppe ist bedingt durch die lange Halbwertszeit anders zu werten. Ein Reboundeffekt ist hier noch nicht aufgetreten, jedoch kommt es nach der Kurznarkose zu einer Kumulation der Lormetazepamwirkung und den noch wirksamen Metaboliten des Flurazepam. Damit ist die starke Leistungsminderung in dieser Gruppe ebenfalls erklärbar.

Insgesamt zeigt sich bei den psychometrischen Tests die Überlegenheit eines Benzodiazepins mit kurzer Halbwertszeit über ein solches mit langer.

Die Vigilosomnogramme entsprechen den von früheren Untersuchungen bekannten Kurvenverläufen (8,30). Nach relativ raschem Erreichen eines leichten bis mittleren Schlafstadiums beginnt nach ungefähr 20 Minuten bis zu einer halben Stunde die hypnotische Wirkung wieder nachzulassen. Das bedeutet in Übereinstimmung mit den Voruntersuchungen, daß der hypnotische Effekt im Mittel um die 5o. Minute post Injektionem nachläßt. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit war ein Kumulations- oder Toleranzeffekt in der Lormetazepam-Gruppe nicht zu erwarten. Dies hat sich durch die statistische Auswertung bestätigt. Eher hätte dies für Flurazepam zutreffen können. Eine 14-tägige Einnahmeperiode reicht jedoch

auch bei Benzodiazepinen mit längerer Halbwertszeit für diese Effekte nicht aus. So konnte auch in dieser Gruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

11. Zusammenfassung

Unter vierzehntägiger subchronischer oraler Medikation in therapeutischer Dosierung (Lormetazepam 2 mg, Flurazepam 30 mg) kommt es bei gesunden Probanden nach Maßgabe der Antipyrin-Konzentration im Blutplasma nicht zu einer Enzyminduktion.
Eine Toleranzentwicklung in diesem Zeitraum kann aufgrund der stabilen hypnotischen Wirkung bei beiden Pharmaka ausgeschlossen werden.
Bei den psychometrischen Tests zeigt sich die deutlich geringere Beeinträchtigung der psychischen Leistungsfähigkeit unter Behandlung mit Benzodiazepinen kurzer Halbwertszeit. Soll ein Benzodiazepinderivat als reines Hypnotikum verwendet werden, so ist den neueren Abkömmlingen mit kurzer Halbwertszeit der Vorzug zu geben.

Literaturverzeichnis

1 Adolph L., Diagnostische Bedeutung der Cholinesterase-Bestimmung im menschlichen Serum, MWW 121, 1527 - 1530, 1979

2 Amrein R., Eckert M., Zur Pharmakokinetik von Schlafmitteln, Sonderdruck aus ZFA, heft 16, 1163 - 1171, 1979

3 Bortz J., Lehrbuch der Statistik, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 1979

4 Van Boxtel C.J.et al., Comparison of the Half-Life of Antipyrine in Plasma, Whole Blood and Saliva of Man, European J. of Clinical Pharmacology 9, 327 - 332, 1976

5 Brickenkamp R., Test d 2, Aufmerksamkeits - Belastungstest, Verlag für Psychologie, 5. Auflage, 1975

6 CIPS, Internationale Skalen für Psychiatrie, Beltz Test GmbH, Weinheim 1981

7 Doenicke A., Schmidinger St., Der diagnostische Wert der Serum-Cholinesterase-Bestimmung, Med. Klinik 50, 2012 - 2015, 1965

8 Doenicke A., Kugler J.et al., Der hypnotische Effekt des neuen Benzodiazepinderivates Lormetazepam nach intravenöser Injektion, Anaesthesist 28, 578 - 583, 1979

9 Doenicke A., Kugler J. et al., Modern Trends in the Investigation of Psychotropic Drugs, Anaesthesiology, Proceedings of the 7th World Congress of Anaestesiologists, Hamburg, September 14 - 21, 1980, Excerpta Medica 1981, Ed.: Rügheimer E., Zindler M.

10 Doenicke A., Ott H., Lormetazepam Noctamid^{R}, Anaesthesiologie und Intensivmedizin 133, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1980

11 Forth W., Henschler D., Rummel W., Pharmakologie und Toxikologie, 2. Auflage, Wissenschaftsverlag Bibliographisches Institut, 1977

12 Gibb F. A., Gibbs E. L., Elektroencephalographie, Fischer Verlag, Stuttgart 1971

13 Gentz H. D., Schlicht I., Pseudocholinesterase bei hepatischen und nichthepatischen Erkrankungen, Med. Klinik 73 (41), 1422 - 1426

14 Goedde H. D., Doenicke A., Altland K., Pseudocholinesterasen, Pharmakogenetik, Biochemie, Klinik, Springer Verlag 1967

15 Haase H. J., Therapeutische Aspekte zur Anwendung von Benzodiazepinen als Tranquilizer, Sonderdruck aus Psycho Heft 4, 1981

16 Haseloff O. W., Hoffmann H. J., Kleines Lehrbuch der Statistik, 4. Auflage, 1970

17 Horowski R., Dorow R., Die Bedeutung pharmakokinetischer Befunde für die klinische Wirkung von Benzodiazepinen, Internist 23, 632 - 640, 1982

18 Hoffmann La Roche AG, Dokumentation, Dalmadorm, Sammelreferat A

19 Hümpel M. et al., Kinetics and Biotransformation of Lormetazepam, Clin. Pharmacol. Therapy, Vol 28, 5 673 - 679, 1980

20 Hümpel M. et al., The Pharmakogenetics and Biotransformation of the New Benzodiazepine Lormetazepam in Humans, Europ. J. of Drug Metabolism and Pharmakogenetics, 4, 237 - 243, 1979

21 Iversen L. L., The Present Status of Benzodiazepines in Psychopharmakology, Arzneimittelforschung/Drug Research 30 (1), Nr. 5a, 1980

22 Kugler J., Die Bestimmung der Schlafstadien mittels EEG, ihre Einsatzmöglichkeiten und ihr Nutzen, Med. Monatsspiegel Merck 6, 141, 1973

23 Kugler J., Elektroencephalographie in Klinik und Praxis, eine Einfuhrung, 2. Auflage, Thieme Verlag 1966

24 Kugler J., Doenicke A., Amplitudes and Evoked Responses in the EEG in Humans during Sleep and Anaesthesia, Progress in Brain Research, Vol. 18, 1969, Sleep Mechanism , Amsterdam, El sevier.

25 Kuemmerle H. P., Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage, Urban und Schwarzenbeck, 504, 1976

26 Kuemmerle H. P., Goossens N., Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, 2. völlig neubearbeitete und erweiterte Auflage, Thieme Verlag 1973, 666

27 Kuschinsky G., Lüllmann H., Pharmakologie, 6. überarbeitete und erweiterte Auflage, S. 132 und 158, 159 Thieme Verlag

28 Lader M., The Present Status of the Benzodiazepines in Psychiatry and Medicine, Arzneimittel Forschung/ Drug Research 30 (1), 5a, 910 - 913, 1980

29 Leutner V., Zur Systematik und Pharmakologie der Schlafmittel, Sonderdruck aus ZFA, Heft 35/36, 2460 - 2467,1980

30 Oswald I. et al., The Effects of Two Hypnotics on Sleep, Subjective Feelings and Skilled Performance in Passouant P. and Oswald I., Pharmacology of The States of Alertness, Pergamon Press, Oxford, 1979 51 - 63

31 Oswald I., The Why and How of Hypnotic Drugs, British Medical Journal Nr. 6172, Vol 1, 1979, 1167, 1168

32 Sastre M. y Hernandez, Comparative Efficacy of Lormetazepam (Noctamid) and Diazepam (Valium) in 100 Out Patients with Insomnia, The Journal of International Medical Research, Vol 9, No 3, 1981

33 Schuh F. T., Über Cholinesterasen - eine anaesthesiologisch wichtige Enzymgruppe, Anaesthesist 25, 501 - 511, 1976

34 Schmidinger St., Doenicke A., Die Serumcholinesterase, Zeitschr. f. Klin. Chemie, 4. Jahrgang, 6, 273 -312

35 Stevenson I. H., Factors Influencing Antipyrine Elimination, The First Lilly Prize Lecture University of Dundee, July 1976, British Journal of Clinical Pharmacology, 4, 261 - 265, 1977

36 Ulsamer B., Beitrag zur Anxiolysemessung in der Anaesthesie, aus: Die intravenöse Narkose, Hrsg. Ahnefeld W. et al., Springer Verlag 1981

37 Vesell E. S., Page J. G., Genetic Control of the Phenobarbital - Induced Shortening of Plasma Antipyrine Half - Lives in Man, The Journal of Clinical Investigation, Vol 48, 2202 - 2209, 1969

38 Vestal R. E. et al., Antipyrine Metabolism in Man: Influence of Age, Alcohol, Caffeine and Smoking, Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol 18, No 4, 425 - 432

39 Wendt G., Pharmakogenetik und Metabolismus der Benzodiazepine, Sonderdruck aus Apotheker Journal, Heft 10, 22 - 42, 1982

ANHANG

Antipyrin - Werte

vor 14 - tägiger Medikation

gemessen in Quarzküvette bei 350 nm

Lormetazepam

Abnahme	LW	1	2	3	4	5
Proband Nr.						
1	0.013	0.3	0.272	0.298	0.2	0.19
5	0.003	0.26	0.217	0.168	0.157	0.13
6	0.008	0.42	0.302	0.235	0.22	0.179
8	0.000	0.319	0.315	0.288	0.271	0.239
9	0.007	0.336	0.352	0.287	0.257	0.235
12	0.004	0.314	0.278	0.244	0.206	0.188
15	0.004	0.331	0.21	0.18	0.139	0.124
16	0.000	0.203	0.188	0.179	0.14	0.126

Flurazepam

2	0.013	0.261	0.261	0.208	0.201	0.167
3	0.000	0.271	0.249	0.212	0.213	0.200
4	0.000	0.251	0.225	0.233	0.189	0.157
7	0.001	0.211	0.172	0.176	0.166	0.15
10	0.006	0.302	0.290	0.236	0.239	0.196
11	0.010	0.231	0.256	0.251	0.247	0.214
13	0.043	0.224	0.232	0.182	0.172	0.143
14	0.002	0.204	0.187	0.206	0.214	0.199

Antipyrin - Werte

nach 14 - tägiger Medikation

gemessen in Quarzküvette bei 350 nm

Lormetazepam

Abnahme	LW	1	2	3	4	5
Proband Nr.						
1	0.006	0.265	0.237	0.234	0.208	0.186
5	0.003	0.209	0.179	0.159	0.140	0.138
6	0.005	0.302	0.261	0.232	0.217	0.184
8	0.002	0.359	0.291	0.283	0.297	0.268
9	0.000	0.295	0.263	0.272	0.214	0.190
12	0.000	0.364	0.346	0.276	0.229	0.232
15	0.005	0.232	0.204	0.185	0.147	0.141
16	0.005	0.257	0.244	0.227	0.205	0.201

Flurazepam

2	0.009	0.254	0.240	0.238	0.198	0.180
3	0.002	0.255	0.252	0.228	0.204	0.190
4	0.005	0.246	0.214	0.184	0.185	0.147
7	0.003	0.157	0.151	0.100	0.081	0.097
10	0.005	0.275	0.258	0.242	0.217	0.212
11	0.002	0.264	0.240	0.232	0.205	0.189
13	0.004	0.233	0.201	0.180	0.165	0.145
14	0.004	0.260	0.257	0.208	0.225	0.221

Werte der Regressionsgeraden

Lormetazepam

Proband Nr.	log $\bar{x}$ prä	log $\bar{x}$ post	log $\bar{y}$ prä	log $\bar{y}$ post
1	0.33	0.272	0.247	0.224
5	0.268	0.208	0.181	0.170
6	0.409	0.309	0.259	0.236
8	0.338	0.336	0.285	0.298
9	0.370	0.314	0.290	0.244
12	0.328	0.385	0.242	0.284
15	0.315	0.242	0.185	0.179
16	0.221	0.263	0.165	0.226

Flurazepam

2	0.284	0.271	0.216	0.220
3	0.271	0.271	0.228	0.224
4	0.270	0.252	0.208	0.192
7	0.204	0.162	0.174	0.136
10	0.319	0.281	0.249	0.240
11	0.252	0.271	0.242	0.224
13	0.249	0.237	0.188	0.182
14	0.179	0.259	0.202	0.233

S T A I G - G - X 1

Tag/Test	02/01	02/02	17/01	18/01	18/02
			Lormetazepam		
Proband Nr.					
1	63	44	54	57	45
5	36	32	25	34	27
6	34	39	29	29	35
8	33	37	45	40	40
9	32	32	31	31	32
12	38	28	32	30	30
15	34	32	33	31	29
16	28	30	37	34	33
			Flurazepam		
2	55	24	50	50	34
3	36	53	56	44	47
4	29	29	28	33	33
7	28	28	43	34	28
10	34	33	34	29	27
11	25	26	31	33	34
13	32	28	28	28	30
14	41	42	38	46	32

Befindlichkeits - Skala

Tag/Test	02/01	02/02	17/01	18/01	18/02
	Lormetazepam				
Proband Nr.					
1	40	31	27	36	28
5	10	8	6	7	3
6	9	15	14	7	16
8	7	16	28	23	29
9	4	8	4	4	6
12	32	26	22	12	29
15	18	21	13	10	10
16	3	9	14	7	15
	Flurazepam				
2	34	21	33	32	25
3	21	30	28	26	31
4	13	10	8	13	9
7	10	16	15	14	15
10	3	3	4	2	3
11	20	14	19	20	10
13	8	11	10	2	6
14	30	42	21	41	10

Visuelle Analogskala

Tag/Test	02/01	02/02	17/01	18/01	18/02
			Lormetazepam		
Proband Nr.					
1	27	49	41	43	46
5	19	33	37	26	41
6	74	19	47	66	29
8	88	49	11	33	38
9	86	41	85	33	26
12	36	21	37	47	23
15	29	37	25	48	37
16	53	44	43	59	44
			Flurazepam		
2	22,5	17	12	3	18
3	61	9	7	47	8
4	50	48	50	36	54
7	51	41	32	38	38
10	63	57	51	47	48
11	26	41	21	35	39
13	57	37	60	83	47
14	37	41	54	42	59

Zahlensymboltest

Tag/Test	02/01	02/02	17/01	18/01	18/02
			Lormetazepam		
Proband Nr.					
1	59	67	58	64	45
5	60	46	52	60	58
6	64	51	57	60	47
8	50	44	48	49	41
9	44	44	51	53	48
12	59	61	64	66	56
15	46	34	55	50	58
16	62	59	52	50	57
			Flurazepam		
2	62	49	47	48	52
3	46	38	40	47	41
4	59	51	57	54	53
7	54	49	41	50	44
10	51	56	57	61	37
11	49	55	46	52	44
13	50	46	41	54	44
14	61	54	57	53	56

d 2 - Test

Tag/Test	02/01		02/02		17/01		18/01		18/02	
				Lormetazepam						
Proband Nr.	GZ	F								
1	355	18	351	12	390	7	429	9	369	1
5	409	15	427	5	497	13	503	16	490	20
6	401	1	380	0	423	0	439	0	399	1
8	266	31	305	20	371	24	393	24	400	31
9	331	22	359	18	395	14	421	18	391	1
12	478	7	473	7	523	5	555	11	487	6
15	404	41	399	12	461	12	509	7	493	4
16	397	5	419	9	396	7	392	7	457	11
				Flurazepam						
2	376	6	386	10	421	5	413	4	453	5
3	208	21	234	5	250	20	338	1	337	0
4	393	0	367	2	398	4	422	3	400	2
7	352	8	380	4	393	12	430	3	401	7
10	368	24	357	38	333	25	378	22	358	23
11	268	22	280	19	266	9	302	5	275	11
13	364	6	387	3	388	18	415	13	387	5
14	358	14	366	8	404	12	430	8	411	8

GZ = Gesamtergebnis - Fehler F = Fehleranzahl

Vigilosomnogramm - Lormetazepam Prä - Werte

min	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
0′	1.75	2.12	5.75	2.82	4.13	1.89	94′ 5.39	4.69
	1.25	0.71	32′ 5.13	3.18	4.25	1.91	5.50	4.50
	2.00	1.69	5.38	3.11	64′ 4.13	2.17	4.25	3.62
2′	1.88	2.10	5.63	2.92	4.88	2.10	96′ 4.38	3.38
	2.88	1.64	34′ 5.75	2.87	5.75	2.31	4.39	3.02
	3.25	1.98	6.00	2.56	66′ 5.36	2.39	4.25	2.92
4′	4.00	1.85	5.75	2.76	5.50	2.27	98′ 4.50	2.67
	3.88	1.73	36′ 5.63	2.72	5.50	3.12	4.38	2.67
	4.53	1.77	5.88	1.81	68′ 5.63	2.97	4.25	2.47
6′	4.38	1.77	5.63	1.77	5.63	3.16	100′ 3.88	2.53
	4.38	1.60	38′ 5.88	1.55	5.35	3.20	5.13	3.04
	4.13	1.36	5.00	1.77	70′ 5.63	2.93	4.75	2.87
8′	4.50	1.41	6.13	1.36	5.98	3.00	102′ 4.38	2.50
	4.38	1.85	40′ 6.13	1.89	5.75	3.20	4.75	2.71
	4.38	3.13	5.88	2.10	72′ 6.13	3.23	4.63	2.72
10′	4.88	2.10	5.38	1.60	6.00	3.21	104′ 4.50	2.98
	4.50	2.39	42′ 6.13	1.55	6.38	3.02	4.25	2.60
	4.63	2.07	6.50	1.60	74′ 6.38	2.88	4.63	2.72
12′	5.00	1.85	5.50	2.67	6.36	3.02	106′ 5.00	3.07
	5.13	1.89	44′ 5.88	2.75	6.63	2.72	4.75	2.92
	5.38	1.60	6.38	2.67	76′ 6.00	3.07	4.38	2.92
14′	5.00	1.93	6.50	2.33	5.63	3.02	108′ 4.75	3.20
	4.75	2.12	46′ 5.63	3.11	5.63	3.16	4.88	3.31
	4.25	2.97	6.38	3.83	78′ 5.88	3.14	5.13	3.36
16′	5.00	2.98	5.25	2.31	6.13	3.27	110′ 5.13	3.27
	5.50	2.78	48′ 5.75	2.25	5.50	3.21	5.25	3.49
	5.63	2.72	5.50	2.45	80′ 5.50	3.59	4.88	3.18
18′	5.88	2.95	5.63	2.83	5.50	3.70	112′ 4.88	3.52
	5.63	3.11	50′ 5.38	2.77	5.63	3.58	4.75	3.54
	5.75	3.45	5.50	2.39	82′ 6.00	3.78	4.63	3.89
20′	6.00	3.38	5.13	1.96	5.50	3.82	114′ 4.50	3.66
	6.00	3.51	52′ 5.75	1.67	5.88	3.40	5.38	3.62
	5.68	3.87	5.75	2.05	84′ 5.88	3.87	5.13	3.87
22′	6.23	3.62	4.88	2.47	5.50	3.53	116′ 5.13	3.76
	6.25	3.28	54′ 5.13	2.59	5.43	4.12	5.88	3.76
	5.25	3.01	5.25	2.43	86′ 5.71	3.90	5.32	3.74
24′	6.25	3.11	5.38	1.85	5.33	3.66	118′ 4.63	2.89
	6.00	3.16	56′ 4.75	1.49	5.88	3.83	5.00	3.30
	6.25	3.15	4.63	1.92	88′ 5.50	4.24	5.38	3.20
26′	5.75	2.92	5.00	2.27	5.38	4.34	120′ 5.63	3.02
	5.25	2.92	58′ 5.13	1.55	5.38	4.75		
	4.88	3.36	5.38	1.69	90 5.00	3.93		
28′	4.75	3.01	5.50	1.60	5.13	3.87		
	5.25	3.20	60′ 3.88	2.17	5.13	4.19		
	5.50	2.83	3.75	1.49	92′ 5.25	4.37		
30′	5.50	2.62	3.88	1.54	5.00	4.54		
	5.50	2.62	62′ 4.63	1.69	5.50	4.50		

Vigilosomnogramm - Lormetazepam Post - Werte

min	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
0′	1.13	0.35	8.00	3.93	6.50	2.88	92′ 3.50	2.07
	1.13	0.35	8.13	4.09	62′ 6.25	3.06	2.88	2.03
	1.63	0.52	32′ 8.13	4.29	6.63	3.07	3.38	2.00
2′	2.38	0.74	7.53	4.27	6.25	3.24	94′ 4.13	2.23
	3.39	1.06	8.00	3.67	64′ 6.13	3.36	4.00	2.56
	3.63	0.74	34′ 8.25	3.62	6.25	3.33	3.50	2.20
4′	4.38	1.19	8.50	3.70	5.89	3.31	96′ 3.75	2.31
	5.00	0.75	8.67	3.20	66′ 6.67	3.88	3.88	2.53
	4.63	1.19	36′ 8.35	3.53	6.00	2.98	4.25	2.82
6′	5.13	0.83	8.13	3.72	5.38	2.97	98′ 3.25	2.12
	4.50	1.85	6.52	4.40	68′ 5.63	2.88	3.75	2.76
	4.75	1.67	38′ 7.14	4.38	5.17	2.23	4.00	2.78
8′	5.38	1.19	7.38	3.90	4.88	2.30	100′ 3.63	2.72
	5.13	1.13	6.58	4.54	70′ 5.13	2.10	4.00	2.67
	5.63	1.30	40′ 6.75	4.09	4.75	2.76	4.25	2.55
10′	5.63	1.51	6.38	4.17	4.75	1.98	102′ 4.13	2.70
	6.00	1.51	6.75	4.40	72′ 5.00	2.45	3.88	2.95
	5.75	1.49	42′ 6.63	4.25	5.00	2.14	4.25	2.71
12′	5.63	1.51	6.75	4.40	4.88	2.17	104′ 4.50	2.56
	6.13	1.13	7.15	4.16	74′ 5.13	2.30	4.50	2.93
	6.13	1.46	44′ 7.15	3.54	5.00	2.27	4.25	2.66
14′	6.63	0.74	6.65	4.25	5.25	2.38	106′ 4.13	2.75
	5.88	1.55	7.65	3.85	76′ 4.75	2.25	4.17	2.53
	5.88	1.73	46′ 7.77	4.12	4.75	2.12	4.25	2.49
16′	5.25	2.89	7.12	4.57	3.88	1.81	108′ 4.50	3.30
	5.25	1.49	8.05	4.17	78′ 3.63	2.17	4.38	2.97
	6.63	1.19	48′ 8.15	4.42	4.25	1.67	3.88	3.00
18′	7.00	1.31	8.25	3.77	3.63	1.77	110′ 4.13	2.75
	7.50	1.77	7.98	4.08	80′ 3.50	1.51	4.38	2.50
	7.75	1.93	50′ 7.89	3.64	4.13	1.73	4.63	2.67
20′	7.13	2.17	7.13	3.76	4.17	1.66	112′ 4.00	2.51
	7.75	1.49	6.63	3.62	82′ 4.38	2.00	4.00	2.33
	6.88	3.23	52′ 6.75	3.41	4.38	2.26	4.00	2.88
22′	6.86	2.72	7.00	3.78	4.13	2.10	114′ 4.13	2.59
	7.75	2.25	7.00	3.55	84′ 4.13	2.10	4.13	2.30
	8.00	2.37	54′ 7.25	3.45	4.00	1.93	4.25	2.67
24′	8.13	2.80	8.00	2.67	4.38	2.56	116′ 4.50	2.62
	7.88	3.04	7.38	2.92	86′ 4.13	2.03	4.25	2.60
	7.88	3.09	56′ 5.38	3.54	3.75	2.19	3.75	2.62
26′	7.85	2.90	5.38	3.20	3.75	1.98	118′ 3.75	2.66
	8.13	2.75	5.63	3.16	88′ 3.63	2.26	3.88	3.04
	8.38	2.50	58′ 6.25	2.75	3.38	2.13	3.63	2.62
28′	8.50	2.27	5.50	3.21	3.50	2.00	120′ 3.50	2.33
	8.25	2.97	5.88	3.40	90′ 3.63	1.60		
	7.63	3.34	60′ 6.00	3.25	3.63	2.07		
30′	7.63	3.66	6.25	3.01	3.50	2.33		

Vigilosomnogramm - Flurazepam Prä - Werte

min	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
0′	1.38	1.06	8.00	4.47	7.13	4.82	92′ 4.63	2.00
	1.13	0.35	7.75	4.20	62′ 6.50	4.60	4.75	1.91
	1.75	0.46	32′ 7.75	4.40	6.75	3.85	4.25	2.19
2′	2.50	1.07	7.13	4.58	5.75	3.81	94′ 4.63	2.45
	3.38	1.51	8.00	5.04	64′ 5.25	3.54	4.88	2.53
	3.53	2.00	34′ 7.50	4.93	5.88	3.23	4.50	2.45
4′	4.38	2.26	8.13	4.88	5.38	3.50	96′ 4.63	2.33
	4.25	2.25	8.00	5.29	66′ 6.38	3.72	4.50	2.27
	4.25	1.83	36′ 7.88	4.70	5.39	2.97	4.38	2.39
6′	4.50	2.27	7.63	4.90	6.13	2.90	98′ 4.63	2.17
	4.67	2.00	7.75	5.18	68′ 6.90	2.89	4.63	2.26
	5.13	2.10	38′ 7.88	5.22	6.17	2.58	4.75	2.31
8′	4.88	2.30	8.25	5.23	6.53	2.56	100′ 4.38	2.77
	4.25	2.85	8.13	5.14	70′ 6.38	2.62	4.50	2.33
	5.00	2.56	40′ 8.00	5.07	6.25	2.82	4.50	2.45
10′	5.13	2.03	8.13	5.14	6.25	3.01	102′ 4.75	3.06
	5.25	2.66	8.25	5.23	72′ 5.75	2.66	4.86	2.80
	5.00	2.39	42′ 8.75	4.92	5.25	1.98	5.25	3.06
12′	5.50	2.88	7.13	5.06	5.00	2.39	104′ 5.25	2.71
	5.63	2.88	8.00	4.72	74′ 5.13	2.23	5.67	2.77
	5.75	3.15	44′ 8.00	4.50	5.38	2.26	5.75	3.27
14′	5.75	3.58	7.50	4.90	5.38	2.77	106′ 4.88	2.70
	5.75	3.58	7.88	4.49	76′ 5.25	2.47	5.25	3.06
	5.63	3.34	46′ 7.75	4.77	5.56	2.27	4.50	2.83
16′	5.75	3.65	8.12	4.49	5.17	2.35	108′ 4.75	3.20
	6.00	3.85	7.88	4.70	78′ 5.50	2.51	5.00	2.93
	6.13	3.80	48′ 8.38	4.69	6.00	2.77	5.38	3.34
18′	6.00	3.85	8.25	4.23	6.00	2.33	110′ 5.38	3.33
	6.38	3.95	9.50	4.31	80′ 6.13	2.36	5.38	3.61
	6.75	4.17	50′ 7.50	4.14	6.00	2.62	5.63	3.78
20′	6.63	3.97	7.25	4.17	5.75	2.66	112′ 5.38	3.74
	7.13	3.98	7.25	4.17	82′ 5.63	2.33	5.75	4.13
	7.25	4.35	52′ 7.75	4.43	5.25	2.43	6.00	4.00
22′	7.00	4.04	8.17	4.29	5.00	2.33	114′ 6.13	4.29
	7.50	4.47	7.36	4.17	84′ 4.53	2.39	5.86	3.68
	7.53	4.67	54′ 7.63	4.31	4.13	2.36	5.38	4.00
24′	7.63	4.57	7.25	4.74	4.75	2.66	116′ 5.63	4.21
	7.88	4.35	7.88	4.36	86′ 4.63	2.50	6.00	4.47
	7.50	4.47	56′ 7.63	4.47	4.88	2.59	6.00	4.04
26′	7.67	4.24	7.75	4.46	4.63	2.45	118′ 6.00	4.17
	8.00	4.44	7.79	4.50	88′ 5.13	2.17	6.00	4.31
	8.38	4.37	58′ 7.00	4.31	4.63	2.39	5.63	4.41
28′	7.67	4.03	7.63	4.50	4.88	2.27	120′ 5.36	4.07
	7.68	4.19	7.63	4.50	90′ 5.00	2.00		
	8.13	4.12	60′ 7.13	4.79	4.88	2.23		
30′	8.53	4.50	7.13	4.61	4.75	2.31		

Vigilosomnogramm - Flurazepam Post - Werte

min	x̄	s	x̄	s	x̄	s	x̄	s
0′	2.38	1.51	9.38	2.97	6.38	2.62	92′ 5.75	2.25
	2.75	2.05	9.13	2.85	62′ 6.63	2.83	6.00	2.67
	2.75	1.67	32′ 8.25	3.45	6.67	2.57	5.88	2.80
2′	3.63	2.07	8.38	3.58	6.67	2.97	94′ 6.00	2.83
	4.38	2.13	8.38	3.11	64′ 6.25	2.92	5.88	2.90
	4.00	2.00	34′ 8.88	3.23	6.00	2.78	5.25	2.71
4′	4.75	1.98	8.75	3.20	6.13	2.75	96′ 5.25	2.55
	5.38	1.77	9.00	3.07	66′ 7.00	2.56	5.17	2.75
	5.63	1.77	36′ 9.25	2.87	6.65	2.45	5.63	2.56
6′	5.63	1.69	9.25	2.49	6.63	2.45	98′ 5.50	2.67
	5.38	1.77	8.75	3.88	68′ 6.50	2.45	5.75	2.66
	5.63	2.13	38′ 8.63	3.56	6.38	2.77	5.38	3.07
8′	6.00	1.85	8.25	3.81	6.00	2.67	100′ 5.63	2.50
	6.00	1.93	8.50	3.21	70′ 6.25	2.68	6.00	2.39
	6.00	2.14	40′ 8.50	3.45	6.25	2.49	6.00	2.33
10′	6.25	2.25	8.50	3.51	6.13	2.59	102′ 5.63	2.26
	6.38	2.20	8.38	3.34	72′ 5.88	2.55	4.88	1.96
	6.38	2.26	42′ 8.75	3.58	6.13	2.55	5.25	2.12
12′	6.63	2.20	8.50	3.38	6.13	2.53	104′ 5.38	2.13
	6.50	2.20	8.38	3.85	74′ 5.25	2.25	4.75	2.19
	6.63	2.50	44′ 8.25	3.65	5.25	1.39	5.13	1.89
14′	6.88	2.55	8.38	4.07	5.00	1.41	106′ 4.75	2.12
	7.13	2.10	8.63	3.34	76′ 5.38	1.06	5.00	1.77
	6.75	2.93	46′ 8.63	3.54	5.00	1.60	5.00	1.79
16′	7.25	2.55	8.50	3.16	5.39	1.06	108′ 4.88	1.55
	7.38	2.20	8.75	3.11	78′ 5.38	1.19	5.00	1.85
	7.25	2.43	48′ 8.88	3.00	5.88	1.55	4.88	2.30
18′	7.25	2.60	8.25	3.54	6.13	1.55	110′ 5.00	1.93
	7.63	2.45	8.75	3.06	80′ 6.00	1.85	5.25	2.05
	8.00	2.39	50′ 8.38	3.26	5.50	2.20	5.25	2.12
20′	8.00	2.07	8.75	3.24	5.13	1.55	112′ 5.25	1.98
	8.13	2.36	8.25	3.65	82′ 5.50	1.77	5.13	1.96
	8.56	2.45	52′ 7.63	3.85	5.00	1.77	4.63	2.20
22′	8.00	2.33	8.38	3.34	4.75	1.58	114′ 5.25	1.87
	7.75	2.92	7.88	3.72	84′ 4.88	1.46	5.25	1.67
	8.13	2.85	54′ 7.63	3.42	4.63	2.07	5.63	1.60
24′	8.38	2.88	8.00	3.42	4.75	2.05	116′ 5.13	1.96
	8.13	2.90	7.75	3.81	86′ 4.88	1.89	4.88	1.89
	8.25	2.76	56′ 8.00	3.74	4.88	1.89	4.88	2.17
26′	8.25	2.76	7.75	4.23	5.00	2.33	118′ 5.63	2.00
	8.38	2.62	7.25	4.43	88′ 5.00	2.39	5.50	2.56
	8.88	3.00	58′ 7.35	4.27	5.63	2.50	5.38	1.85
28′	8.63	2.56	7.63	3.62	5.75	2.76	120′ 5.00	2.51
	8.75	2.60	7.38	3.54	90′ 5.63	2.56		
	9.13	2.59	60′ 7.00	3.34	6.00	2.51		
30′	9.25	2.60	6.63	2.33	6.13	2.64		

Bestimmung der Antipyrin-Halbwertszeit

In einen 50 ml Erlenmeyerkolben werden gegeben:

2 ml antipyrinhaltiges Plasma

2 ml H_2O

2 ml Zinkreagenz

2 ml 0.75 n NaOH uber 30 sec tropfenweise unter leichtem Schutteln

Anschließend 30 sec schütteln

10 Minuten stehen lassen

Dann 15 Minuten lang bei 3500 rpm zentrifugieren und klare Phase abpipettieren.

Meßbedingungen: Extinktion bei 350 nm und Raumtemperatur

Leerwert: zur Eichung, Einstellen des Nullpunktes

in eine Quarzküvette 3 ml H_2O und

1 Tropfen 4 n H_2SO_4

Hauptwert: in eine Quarzküvette = E_1

3 ml der klaren Phase und

1 Tropfen 4 n H_2SO_4

Dann in die Quarzküvetten (Leerwert und Hauptwert) je 2 Tropfen 0,2 %ige $NaNO_2$ geben.

Nach 20 Minuten wird nach erneuter Eichung mit dem Leerwert E_2 gemessen.

Aus $E_2 - E_1 = E$ ergibt sci dann die der Antipyrinkonzentration proportionale Extinktion. Die gemessene Extinktion wurde auf halblogarithmischem Papier gegen

die Zeit aufgetragen. Die in diesem Fall negative Steigung ist ein Maß für die Halbwertszeit des Antipyrins im Plasma.

Reagenzien:

Zinkreagenz: 100 g $ZnSO_4$ x 7 H_2O
+ 40 ml 6 n H_2SO_4
ad 1000 ml H_2O

6 n H_2SO_4: 166,59 ml H_2SO_4 95% - 97% MG 98.09
ad 1000 ml H_2O

0.75 n NaOH: hergestellt aus 1 n NaOH
750 ml 1 n NaOH
ad 1000 ml H_2O

4 n H_2SO_4: hergestellt aus H_2SO_4 96% - 97%
111.06 ml H_2SO_4
ad 1000 ml H_2O

Natriumnitritlösung 0.2%:
2 g $NaNO_2$ in 1000 ml H_2O

Prüf-Nr. PFN	Probanden-Nr. PBN	Testcode TCD	Prüftag PTG	Messzeit-Nr. MZN	Karten-Nr KTN	Tester TTR
1 2 3	4 5 6	0 2 6 1 / 7 8 9 10	11 12	13 14	1 / 15	16 17

Stunde STD	Minuten MIN	Tag TAG	Monat MON	Jahr JHR		Prüfziffer PFZ (EEG)
18 19	20 21	22 23	24 25	26 27	0 0 0 0 0 0 0 / 28 29 30 31 32 33 34	0 / 35

Schering AG
Berlin
Bergkamen

Dep. Klin. Neuro-psychopharmakologie Humanpharmakologie

0261 STAI-G-X1

(1LSGS)

Anleitung:

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und kreuzen Sie dann eines der vier Kästchen an, welches angibt, wie Sie sich jetzt, d.h. in diesem Moment, fühlen. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Arbeiten Sie zügig und spontan. Bitte denken Sie daran, dasjenige Kästchen anzukreuzen, welches Ihren augenblicklichen Gefühlszustand am besten beschreibt.

	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	sehr stark
1. Ich bin ruhig	☐	☐	☐	☐
2. Ich fühle mich geborgen	☐	☐	☐	☐
3. Ich fühle mich angespannt	☐	☐	☐	☐
4. Ich bin bekümmert	☐	☐	☐	☐
5. Ich bin gelöst	☐	☐	☐	☐
6. Ich bin aufgeregt	☐	☐	☐	☐
7. Ich mache mir jetzt Sorgen, daß etwas schiefgehen könnte	☐	☐	☐	☐
8. Ich fühle mich ausgeruht	☐	☐	☐	☐
9. Ich habe Angst	☐	☐	☐	☐
10. Ich fühle mich wohl	☐	☐	☐	☐
11. Ich habe Selbstvertrauen	☐	☐	☐	☐
12. Ich bin nervös	☐	☐	☐	☐
13. Ich bin zappelig	☐	☐	☐	☐
14. Meine Nerven sind bis zum Zerreißen gespannt	☐	☐	☐	☐
15. Ich bin entspannt	☐	☐	☐	☐
16. Ich bin zufrieden	☐	☐	☐	☐
17. Ich mache mir Sorgen	☐	☐	☐	☐
18. Ich bin überreizt	☐	☐	☐	☐
19. Ich bin froh	☐	☐	☐	☐
20. Ich fühle mich ausgezeichnet	☐	☐	☐	☐

score 1 ☐☐☐☐

Beltz-Testgesellschaft mbH, 1977

Prüf-Nr. PFN	Probanden-Nr. PBN	Testcode TCD	Prüftag PTG	Messzeit-Nr. MZN	Karten-Nr. KTN	Tester TTR
1 2 3	4 5 6	7 8 9 10	11 12	13 14	15	16 17
		0 2 8 0			1	

Stunde STD	Minuten MIN	Tag TAG	Monat MON	Jahr JHR		Prüfziffer PFZ (EEG)
18 19	20 21	22 23	24 25	26 27	28 29 30 31 32 33 34	35
					0 0 0 0 0 0 0	0

Schering AG
Berlin
Bergkamen

Dep. Klin. Neuro-psychopharmakologie
Humanpharmakologie

0280

Zahlensymboltest

-	И	Ɔ	L	Ш	O	Λ	X	=
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Anleitung:
Sehen Sie bitte das nebenstehende Bild an:
Beachten Sie, daß jedes Feld im oberen Teil ein kleines Zeichen enthält und im unteren eine Ziffer.

Zu jeder Ziffer gehört also ein bestimmtes Zeichen.

Nun sehen Sie in den beiden Abbildungen unten nur Kästchen mit Zeichen, während die Felder darunter leer sind.

Bitte setzen Sie in jedes Kästchen die Ziffer ein, die dazugehören würde.

L	O	-	Λ	=	И	Ɔ	X	Ш

z. B.

Fangen Sie bitte an sobald der Versuchsleiter „los" sagt, und füllen Sie der Reihe nach, ohne eines auszulassen, soviele Kästchen aus, bis er „halt" sagt.

X	Λ	O	=	-	Λ	Ш	И	L	Ɔ	O	=	Λ	X	=	-	Ш	И	L	Ɔ	Λ	O	-	=	X

И	=	-	Ш	L	X	Ɔ	O	=	Λ	X	И	Ш	L	O	И	X	=	-	Ɔ	Λ	И	Ш	L	Ɔ

X	-	-	X	L	Ш	Ɔ	-	=	Λ	X	И	И	O	Ш	=	O	X	Ш	И	X	O	X	Ш	Ɔ

Score 1

Score 2

C3 GC XXIII 43112

Prüf-Nr. PFN	Probanden-Nr. PBN	Testcode TCD	Prüftag PTG	Messzeit-Nr. MZN	Karten-Nr. KTN	Tester TTR
1 2 3	4 5 6	0 5 5 1 7 8 9 10	11 12	13 14	15	16 17

Stunde STD	Minuten MIN	Tag TAG	Monat MON	Jahr JHR		Prüfziffer PFZ (EEG)
18 19	20 21	22 23	24 25	26 27	28 29 30 31 32 33 34	35
					0 0 0 0 0 0 0	0

Schering AG
Berlin
Bergkamen

Dep. Klin. Neuropsychopharmakologie
Humanpharmakologie

0551 Bf-S

Anleitung

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte entscheiden Sie – ohne lange zu überlegen – welche der beiden Eigenschaften Ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen vor der eher zutreffenden Eigenschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in die Spalte ‚weder – noch'. Lassen Sie keine Zeile aus!

	eher		eher		weder – noch
Ich fühle mich jetzt:	☐	frisch	☐	matt	☐
	☐	teilnahmslos	☐	teilnahmsvoll	☐
	☐	froh	☐	schwermütig	☐
	☐	erfolgreich	☐	erfolglos	☐
	☐	gereizt	☐	friedlich	☐
	☐	entschlußlos	☐	entschlußfreudig	☐
	☐	lustig	☐	weinerlich	☐
	☐	gutgelaunt	☐	verstimmt	☐
	☐	appetitlos	☐	appetitfreudig	☐
	☐	gesellig	☐	zurückgezogen	☐
	☐	minderwertig	☐	vollwertig	☐
	☐	entspannt	☐	gespannt	☐
	☐	glücklich	☐	unglücklich	☐
	☐	scheu	☐	zugänglich	☐
	☐	sündig	☐	rein	☐
	☐	sicher	☐	bedroht	☐
	☐	verlassen	☐	umsorgt	☐
	☐	ausgewogen	☐	innerlich getrieben	☐
	☐	selbstsicher	☐	unsicher	☐
	☐	elend	☐	wohl	☐
	☐	beweglich	☐	starr	☐
	☐	müde	☐	ausgeruht	☐
	☐	zögernd	☐	bestimmt	☐
	☐	ruhig	☐	unruhig	☐
	☐	schwunglos	☐	schwungvoll	☐
	☐	nutzlos	☐	unentbehrlich	☐
Faktor ☐☐	☐	schwerfällig	☐	lebhaft	☐
	☐	überlegen	☐	unterlegen	☐

Modifiziert nach Zerssen, © Beltz Testgesellschaft m.b.H., Weinheim

Prüf-Nr. PFN	Probanden-Nr. PBN	Testcode TCD	Prüftag PTG	Messzeit-Nr. MZN	Karten-Nr. KTN	Tester TTR
1 2 3	4 5 6	7 8 9 10	11 12	13 14	15	16 17

Stunde STD	Minuten MIN	Tag TAG	Monat MON	Jahr JHR		Prüfziffer PFZ (EEG)
18 19	20 21	22 23	24 25	26 27	28 29 30 31 32 33 34	35

Schering AG
Berlin
Bergkamen

Dep. Klin. Neuro-
psychopharmakologie
Humanpharmakologie

9703

Visuelle Analog Skala

Code

Code

Code

Code

Code

HG GJ XXIII 28228 57408

Datum: _____ Nr.: _____

Test d 2

Name: _____ Vorname: _____

Beruf: _____ Alter: _____

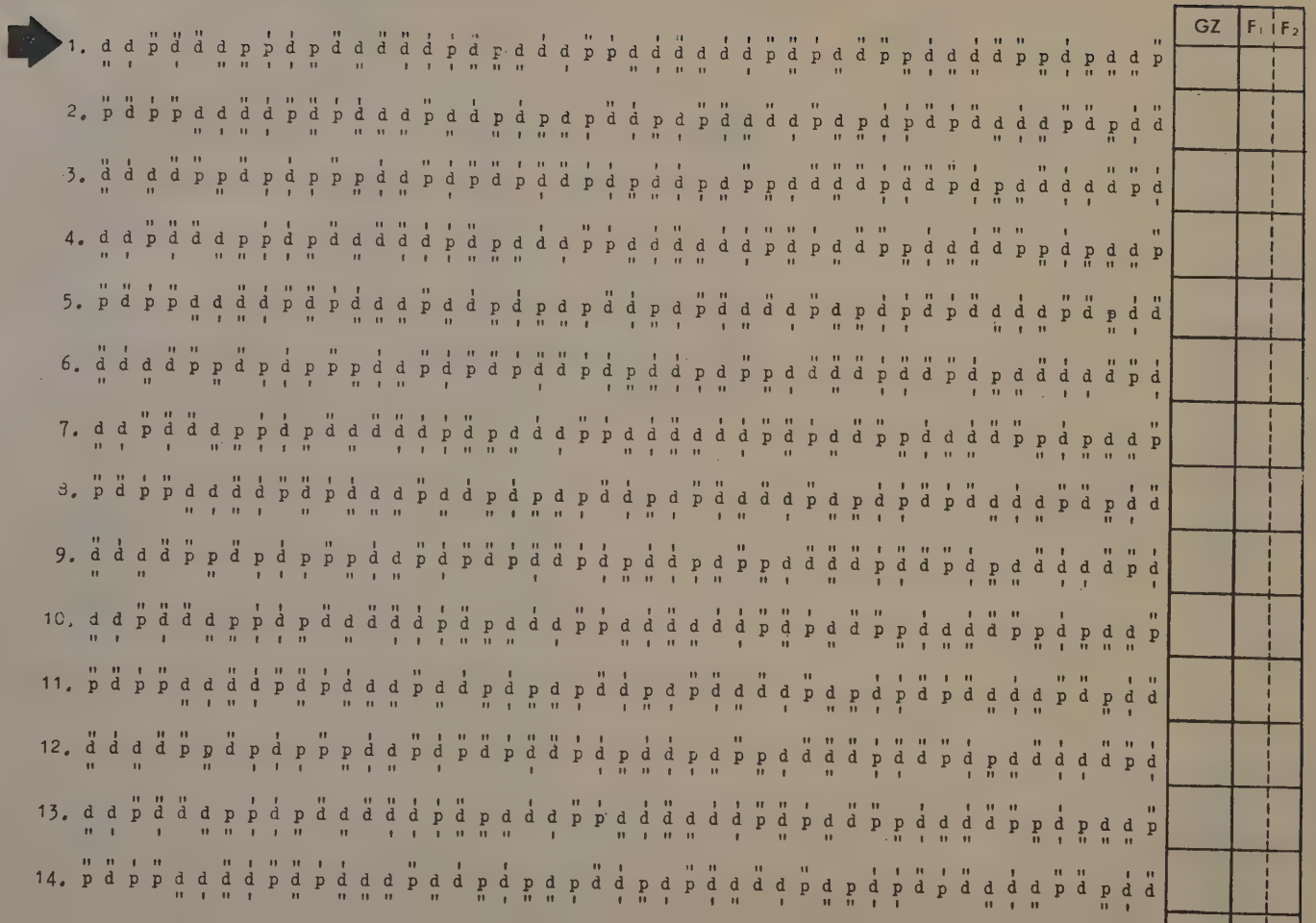
Beispiele: d″ d d′

Übungszeile:

d″	p″	d′	d′	d″	d″	p″	d′	d″	p′	d′	d″	d″	d′	p′	p″	d″	d″	d″	p″	d′	d′
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22

	RW	%	PR	SW
GZ		–		
F				–
GZ – F		–		
SB		–		–
Fehlerverteilung				

Copyright by Verlag für Psychologie, Dr C. J. Hogrefe, Göttingen, 1962
Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten


GZ
F1
F2

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Doenicke für die Überlassung des Themas und die stets sachkundige und freundliche Unterstützung.
Ebenfalls herzlichen Dank an Herrn Prof. Kugler und Frau Laub fur die Auswertung der EEGś.

Lebenslauf

Geboren am 25. September 1944, Sohn des Lehrers Helmut B. und seiner Ehefrau Marianne, geb. Kreplin.
Nach dem Krieg Übersiedelung nach Heidenheim/Brenz.
Besuch der dortigen Volksschule von 1950 - 1955, danach von 1955 - 1962 Besuch des Gymnasiums ohne Abschluß.
Beginn der ersten Berufsausbildung zum Matrosen 1962 und Tätigkeit in diesem Beruf bis 1968. Darauf im zweiten Bildungsweg während der Jahre 1969 - 1971 Nachholen der Mittleren Reife und des Abiturs.
Beginn des Studiums der Humanmedizin 1971 und Erhalt der Approbation am 3. August 1978.
Seit dem 1. 1. 1979 als Assistent in der Weiterbildung zum Chirurgen am Städtischen Krankenhaus Rosenheim.
Verheiratet, zwei Kinder.